







VORLESUNGEN
ÜBER
INFEKTION UND IMMUNITÄT

VON

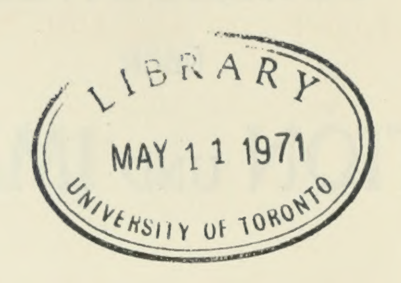
DR. PAUL TH. MÜLLER
A. O. PROFESSOR DER HYGIENE AN DER UNIVERSITÄT GRAZ

MIT 21 ABBILDUNGEN IM TEXT

DRITTE ERWEITERTE UND VERMEHRTE AUFLAGE



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1910



Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.

Vorwort zur zweiten Auflage.

In wesentlich erweiterter Form tritt dieses Buch zum zweiten Male vor seinen Leserkreis. Die mannigfaltigen Fortschritte, welche die Immunitätslehre seit dem Erscheinen der ersten Auflage aufzuweisen hat, haben nicht nur eine große Anzahl von Zusätzen und Einschiebungen nötig gemacht, die nach Möglichkeit organisch mit dem vorliegenden Text verbunden wurden, sondern haben es auch als zweckmäßig erscheinen lassen, einzelne besonders wichtige Fragen aus dem bisherigen Zusammenhang zu lösen und in selbständigen Kapiteln zu behandeln. So wurde den *Opsoninen* ein besonderer Abschnitt gewidmet; ein anderes Kapitel beschäftigt sich mit den *physikalisch-chemischen Gesetzen der Agglutinin- und Präzipitinreaktionen*, ein drittes behandelt die in jüngster Zeit so wichtig gewordene Lehre von der *Überempfindlichkeit und Anaphylaxie*.

Aber auch abgesehen von diesen durch die Fortschritte der Wissenschaft gebotenen Erweiterungen wurden noch eine Reihe von anderen Ergänzungen in das Buch aufgenommen, welche dem Leser einen Überblick über die wichtigsten *Anwendungen der Immunitätslehren* verschaffen sollen. Demgemäß wurden in je einem weiteren Kapitel erstens die *praktischen Erfolge der Schutzimpfung und Serumtherapie* besprochen, dann die *immunodiagnostischen Methoden* nach Prinzip und Ausführung in Kürze geschildert, und endlich gewisse *Anwendungen der Immunitätslehren auf Probleme der Physiologie und Pathologie* vorgeführt.

Ich hoffe, daß das Buch durch diese Veränderungen nicht nur nach der theoretischen Seite vervollständigt und dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens angepaßt worden ist, sondern auch für den praktischen Arzt an Brauchbarkeit gewonnen hat, dem ja vor allem an der Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in therapeutisch oder diagnostisch verwertbare Maximen gelegen sein muß. —

Schließlich möchte ich die Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, ohne Herrn Dr. August Rintelen, Assistenten der hiesigen medizinischen Klinik, der mich bei der Besorgung der Korrekturen in wirksamster Weise unterstützte, auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausgesprochen zu haben. —

Graz, Februar 1909.

Der Verfasser.

Vorwort zur dritten Auflage.

Obwohl seit dem Erscheinen der letzten Auflage nur anderthalb Jahre verstrichen sind, haben sich doch auch diesmal wieder zahlreiche Änderungen, Zusätze und Ergänzungen als notwendig erwiesen, die den Umfang des Buches nicht unerheblich vermehrt haben. Besonders war es das Kapitel über die Anaphylaxie, das eine gründliche Umarbeitung und Erweiterung erfahren mußte. Denn gerade in der jüngsten Zeit hat sich die Arbeit der hervorragendsten Immunitätsforscher mit besonderem Eifer auf dieses biologisch so interessante Gebiet konzentriert und ist es den vereinten Bemühungen tatsächlich gelungen, das Problem der Anaphylaxie wenn auch nicht endgültig zu lösen, so doch ganz wesentlich zu klären und seines anfangs fast mystisch anmutenden Charakters zu entkleiden. Aber auch eine Reihe anderer Kapitel hat mancherlei Änderungen und Zusätze erfahren, die zum Teil in der Absicht gemacht wurden, bereits bekannte Tatsachen durch neue schlagendere Beispiele zu illustrieren, zum Teil durch die im Laufe der Zeit unmerklich eintretenden Verschiebungen des wissenschaftlichen Standpunktes und damit der Perspektive bedingt waren, unter der altbekannte Phänomene sich dem forschenden Auge darstellen, zum Teil endlich den neuesten positiven Ergebnissen der Wissenschaft Rechnung tragen sollten.

So hoffe und wünsche ich denn, daß auch die neue Auflage des Buches ihren Zweck erfüllen möge, dem Studierenden wie dem praktischen Arzte nicht nur zur Einführung in das weite Tatsachengebiet der Immunitätslehre zu dienen, sondern ihnen auch die theoretische Einsicht in die hier obwaltende Mannigfaltigkeit biologischen Geschehens zu vermitteln, die hieraus sich ergebenden Konsequenzen für Therapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten klarzulegen und eventuell auch die Grundlage und Anregung zu weiteren selbständigen Forschungen zu bieten.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Dr. August Rintelen, der mich auch diesmal wieder bei dem Lesen der Korrektur in bereitwilligster Weise unterstützte, für seine Bemühung meinen besten Dank aus.

Graz, Oktober 1910.

Der Verfasser.

Inhaltsverzeichnis.



I. Einleitung.

Als Robert Koch zu Beginn der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts der medizinischen Wissenschaft seine genialen Methoden der Bakterienbeobachtung und Reinzüchtung geschenkt und mit Hilfe derselben in kurzem Zeitraum eine Reihe der wichtigsten Entdeckungen gemacht hatte, die bald von allen Seiten bestätigt und erweitert wurden, da hatte es den Anschein, als ob nunmehr mit einem Schlage das ganze Problem der Infektionskrankheiten wenigstens im Prinzip gelöst sei und als ob die mehr als ein Jahrhundert alte Frage nach der pathogenen Bedeutung der Mikroorganismen einer einfachen und klaren Beantwortung entgegengereift sei. Die mit fast unfehlbarer Sicherheit verlaufenden Laboratoriumsexperimente, die Konstanz des Vorkommens der einzelnen pathogenen Keime in den betreffenden pathologischen Produkten und viele ähnliche Tatsachen ließen einen Zweifel nicht mehr aufkommen, daß die einzige notwendige und zureichende Bedingung für das Zustandekommen einer Infektionskrankheit in der Anwesenheit der spezifischen Bakterien gelegen sei, und die einzige Aufgabe, die der Zukunft überlassen schien, war die, für alle möglichen infektiösen Prozesse die Erreger zu ermitteln und deren Eigenschaften zu studieren.

Heute, wo der erste Entdeckerrausch verflogen ist, dem allerdings die eigentlichen Meister der Bakteriologie weit weniger unterlegen waren, als das größere ärztliche Publikum, sind wir, in dem Maße, als unsere Kenntnisse über Infektion und Infektionserreger sich vermehrt haben, viel bescheidener geworden: da, wo wir bereits alle Details klar zu durchschauen glaubten, haben sich eine Fülle neuer Probleme aufgetan, viele klinische Erfahrungen, die man im ersten bakteriologischen Übereifer zum Gerümpel zu verweisen geneigt war, treten wieder in ihre Rechte ein, und wenn wir gewiß den ungeheuren Fortschritt anerkennen, den wir Kochs und seiner Schüler Entdeckungen verdanken, so müssen wir doch andererseits zugeben, daß wir derzeit noch weit von dem Ziele entfernt sind, das man bereits erreicht zu haben wähnte.

Bedingungen der Infektion.

Die Verhältnisse liegen nämlich viel komplizierter, als man sich vor etwa 25 Jahren noch vorgestellt hatte. Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die bloße Anwesenheit pathogener Keime auf der äußeren oder inneren Leibesoberfläche durchaus noch nicht ausreichend ist, um eine Infektionskrankheit hervorzurufen. Auch wenn wir ganz davon absehen, daß die Krankheitserreger während der Periode der Rekonvaleszenz oft noch lange Zeit in den Se- und Exkreten ein saprophytisches Dasein zu führen vermögen; daß z. B. die Kochschen Vibrionen in den wieder vollkommen normal gewordenen Faeces von Cholerarekonvaleszenten noch durch 48 Tage und länger nachweisbar sein können, oder daß nach überstandenem Typhus oft noch monatelang und selbst jahrelang Typhusbazillen im Harn und Kot ausgeschieden werden; wenn wir davon absehen, daß in der Mundhöhle von Personen, die an Pneumonie, Influenza oder Diphtherie erkrankt waren,

die betreffenden Erreger, und zwar nicht etwa im abgeschwächten, sondern im vollvirulenten Zustande vegetieren können — wenn wir von allen diesen Tatsachen, die ja nicht ganz eindeutig sind und sich ja zum Teil durch eine erworbene Immunität der Wirtspersonen erklären dürften, absehen, so gibt es genug sichere Beweise dafür, daß die bloße Gegenwart von Krankheitserregern noch nicht zur Entstehung einer Infektionskrankheit genügt. Auf der Haut der meisten Menschen, in der Gegend der Lippen und an den Nasenflügeln, die ja so häufig der Ausgangspunkt von Erysipelen sind, an den Fingern, unter den Nägeln finden sich regelmäßig die als Eitererreger bekannten Staphylokokken, manchmal sogar auch Streptokokken. Auf der vollkommen normalen Conjunctiva hat man in etwa 4% der untersuchten Fälle den Pneumokokkus angetroffen. In der Nasenhöhle fand man Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, bei Krankenwärtern, die viel mit Phthisikern zu tun hatten, sogar gelegentlich Tuberkelbazillen. In der Mundhöhle hat man, neben einer Fülle der verschiedensten teils pathogenen, teils unschädlichen Mikroorganismen, echte vollvirulente Diphtheriebazillen nachweisen können, und zwar bemerkenswerterweise viel häufiger (nämlich in 8% der Fälle) bei Personen, die in der Umgebung von Diphtheriekranken lebten, als bei solchen, die keine Gelegenheit hatten, mit derartigen Kranken zu verkehren (ca. 2½%). Ja, Ostermann und andere Forscher haben sogar in überraschend zahlreichen Fällen im Nasenrachenraum von vollkommen gesunden Individuen, die in der Umgebung von Genickstarrekranken lebten, Meningokokken nachweisen können derart, daß etwa 2—4 „Bazillenträger" auf einen Kranken kamen; nach anderen Beobachtern ist dieses Verhältnis sogar unter Umständen noch krasser, indem 20, ja selbst 40mal soviel Bazillenträger ermittelt wurden als Genickstarrekranke. Besonders reichlich ist aber die Ausbeute an pathogenen Mikroorganismen, wenn man die Bakterienflora des Darmkanals daraufhin einer Untersuchung unterzieht. Abgesehen von dem vulgären Bacterium coli, das ja unter Umständen auch pathogene Wirkungen entfalten kann, und von den gewöhnlichen Eitererregern, Staphylokokken und Streptokokken, die man gelegentlich im Darminhalte antrifft, finden sich besonders bei Pflanzenfressern fast regelmäßig die Erreger des Tetanus und malignen Ödems in den Faeces vor, ohne daß diese so empfänglichen Tiere, die einer subkutanen Infektion mit den genannten Mikroorganismen unfehlbar erliegen würden, irgendwelche Krankheitserscheinungen aufweisen. Ferner hat man zur Zeit von Choleraepidemien die Erfahrung gemacht, daß auch Individuen, die gänzlich verschont geblieben waren und nicht die geringste Verdauungsstörung erlitten hatten, ohne Schaden virulente Vibrionen in ihrem Darmkanale beherbergen können, und ähnliche Beispiele ließen sich noch in Hülle und Fülle beibringen. Das Gesagte genügt jedoch vollkommen, um uns davon zu überzeugen, daß neben der gewiß unumgänglich notwendigen Anwesenheit von pathogenen Keimen noch andere Bedingungen erfüllt sein müssen, damit eine Infektionskrankheit zum Ausbruche kommt. Die vielfach ungenügende Berücksichtigung, die diese Verhältnisse besonders zu Beginn der bakteriologischen Ära gefunden haben, hat Veranlassung zu den mannigfachsten Mißverständnissen gegeben und manchem Gegner der Bakteriologie scheinbar wirksame Waffen in die Hand gedrückt.

Bedeutung epithelialer Defekte.

Man könnte nun vielleicht geneigt sein, anzunehmen, daß die Vorbedingung der Infektion in der Anwesenheit von Haut- oder Schleim-

hautverletzungen gelegen sei, daß also die pathogenen Mikroorganismen nur dann in den tierischen Organismus einzudringen vermögen, wenn die Kontinuität der schützenden Deckgebilde an irgend einer Stelle unterbrochen ist. Für manche Krankheitserreger dürfte diese Vermutung wohl tatsächlich das Richtige treffen; für viele Fälle ist dieselbe jedoch, wie zahlreiche Experimentaluntersuchungen gelehrt haben, sicher nicht stichhaltig. Wenn z. B. die österreichische Pestkommission, die zur Erforschung der Bubonenpest nach Indien entsandt worden war, die höchst wichtige Beobachtung gemacht hat, daß Pestbazillen, die in die rasierte, aber, soweit ersichtlich, sonst vollkommen unverletzte Bauchhaut von Meerschweinchen eingerieben werden, stets zur tödlichen Erkrankung führen — ein Verfahren zum diagnostischen Pestnachweise, das auch dann noch zum Ziele führt, wenn alle anderen Methoden versagen — so kann ja allerdings gegen die Beweiskraft dieser Versuche der Einwand erhoben werden, daß denn doch durch das Rasieren der Haut kleinste, makroskopisch nicht mehr sichtbare Kontinuitätstrennungen gesetzt würden, welche den Pestkeimen das Eindringen ermöglichten. Auch gegen die altbekannten Versuche von Garré und Schimmelbusch, die durch Einreiben von Staphylokokkenkulturen in ihre eigene gesunde Haut typische Furunkel erzeugten, könnte derselbe Einwand zur Not noch aufrecht erhalten werden. Ganz ausgeschlossen erscheint jedoch eine solche Deutung bei den zahlreichen gelungenen Versuchen, vom unverletzten Bindehautsack aus eine Allgemeininfektion hervorzurufen. Es sei gestattet, einige dieser interessanten und wichtigen Experimente kurz zu erwähnen. Schon in den achtziger Jahren hat Braunschweig den Nachweis erbracht, daß Kulturen von Staphylococcus aureus, Milzbrand, Mäuseseptikämie, Hühnercholera und Micrococcus tetragenus, die mittels einer Platinöse oder eines Glasstabes vorsichtig und unter Vermeidung jeder Verletzung in den Conjunctivalsack von Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hühnern eingebracht wurden, stets ohne Wirkung blieben, während fast alle Versuche, die mit dem Ribbertschen Bazillus der Darmdiphtherie der Kaninchen angestellt wurden, zu schwerer, meist tödlicher Erkrankung führten. Nach kurzer, weniger als 24 Stunden betragender Inkubationsdauer entstand nämlich in allen Fällen zunächst eine diphtheritische Bindehautentzündung, dann trat eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen auf, und von dort gelangten die Mikroorganismen ins Blut und in die inneren Organe, wo sie durch die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung nachgewiesen werden konnten. Galtier machte die wichtige Entdeckung, daß der Erreger der Hundswut bei Kaninchen, Meerschweinchen und Schafen, abgesehen von den Schleimhäuten des Respirations- und Verdauungstraktes, auch von der unverletzten Conjunctiva aus Eingang finden kann, wenn in dieselbe eine Aufschwemmung der Medulla oblongata eines wutkranken Kaninchens eingeträufelt wird, und konnte späterhin diese Resultate auch auf den Rotzbazillus ausdehnen. Conte, der diese Tatsache bestätigte, fügte die weitere interessante Beobachtung hinzu, daß die Erkrankung ausblieb, wenn das betreffende Auge 5—10 Minuten nach der Infektion gründlich abgespült wurde; nach einer Berührungsdauer von $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden erkrankte bereits ein erheblicher Prozentsatz der Tiere, nach $6^1/_2$stündigem Kontakt war die Erkrankung überhaupt nicht mehr zu verhindern. Auch die Infektion mit Pestbazillen gelingt nach den Forschungen der deutschen Pestkommission nicht nur bei kutaner, subkutaner und oraler Einver-

leibung, sondern besonders leicht auch vom Bindehautsacke aus, wobei allerdings bereits betont wird, daß die Erkrankung vermutlich von jenem Teil der eingebrachten Mikroorganismen, welcher durch den Tränennasenkanal in die Nase gelangte, hervorgerufen wird, daß also nicht die Conjunctiva selbst, sondern die Nasenschleimhaut den Ort der Infektion darstellt. Daß diese Anschauung in der Tat zutrifft, hat dann Römer in einer interessanten Studie zeigen können, indem seine Infektionsversuche stets zu einem negativen Resultate führten, wenn er den Übertritt der Mikroorganismen aus dem Bindehautsack in die Nase durch vorherige künstliche Verödung der Tränenwege unmöglich gemacht hatte. Durch diesen Nachweis wird somit allerdings der Schauplatz der Infektion verschoben, die Grundtatsache jedoch, daß auch unverletzte Schleimhäute der Infektion zugänglich sind, bleibt hierdurch unberührt. In der menschlichen Pathologie bildet übrigens auch das Verhalten des Micrococcus gonorrhoeae ein ausgezeichnetes Beispiel für die eben ausgesprochene Behauptung.

Natürlich soll hiermit die große Bedeutung epithelialer Defekte für das Zustandekommen der Infektion nicht im geringsten geschmälert werden — konnte ja auch Römer bei seinen Versuchen auf den Einfluß gleichzeitig in den Bindehautsack eingeführten Staubes hinweisen, der durch kleine Verletzungen, die er in der Schleimhaut setzt, den Milzbrandbazillen den Weg zur Allgemeininfektion der Tiere eröffnet.

Stellen wir die beiden bis jetzt besprochenen Gruppen von Tatsachen einander gegenüber: nämlich die fortwährende Anwesenheit pathogener Keime auf der gesunden Haut und Schleimhaut einerseits, die Fähigkeit dieser Keime, die völlig intakten Integumente zu durchdringen und zu infizieren, auf der anderen Seite — so macht uns der scheinbare Widerspruch, der in dieser Gegenüberstellung liegt, noch deutlicher darauf aufmerksam, daß das Problem der Infektion doch weit komplizierter ist, als man in der ersten Entdeckerfreude über die Isolierung der verschiedenen Krankheitskeime angenommen hatte, und daß der einseitige Standpunkt, welcher das Hauptgewicht auf die Mikroorganismen legt und die Eigenschaften des infizierten Tierkörpers in den Hintergrund drängt, eine der so häufigen unerlaubten Vereinfachungen wissenschaftlicher Probleme darstellt.

Man braucht sich nur die Frage vorzulegen: Wie kommt es, daß ein Mensch, der monatelang Pneumokokken in seiner Mundhöhle beherbergt, ohne Schaden zu nehmen, dennoch plötzlich bei irgend einer Gelegenheit an Pneumonie erkrankt, oder daß die Streptokokken, die lange Zeit als harmlose Saprophyten in den Drüsenöffnungen der Gesichtshaut schmarotzten, auf einmal ein Erysipel hervorrufen, oder daß von zwei Personen, die beide Choleravibrionen in ihrem Darm beherbergen, doch nur die eine erkrankt, die andere aber gesund bleibt — man braucht sich nur derartige Fragen vorzulegen, um zu erkennen, daß die ältere orthodoxe Bakteriologie, die nur die spezifischen Krankheitserreger berücksichtigte, auf falschem Wege war.

Energetische Fassung des Infektionsproblems.

Es haben daher schon seit langer Zeit verschiedene Forscher, darunter Hueppe, Rosenbach und andere, gegen diese primitive Auffassung der Infektionsvorgänge Front gemacht und, von allgemein energetischen Gesichtspunkten ausgehend, versucht, die einseitig ontologische Betonung der pathogenen Mikroorganismen als Krankheitsursachen durch eine rationellere, den naturwissenschaftlichen Prinzipien besser ent-

sprechende Formulierung des Infektionsproblems zu ersetzen. Heute ist die hierdurch angebahnte Umwälzung unserer Anschauungen bereits in vollem Gange, und nicht am wenigsten waren es die ausgedehnten Immunitätsstudien der letzten Jahre, welche diesen Entwicklungsprozeß gefördert und beschleunigt haben.

Faßt man nämlich die Infektion und die im Anschluß daran sich entwickelnde Erkrankung als einen biologischen Vorgang auf, der im Wesen auf der gegenseitigen Einwirkung zweier lebender Organismen aufeinander beruht, so ist es ganz selbstverständlich, daß die Art und Intensität dieses Vorganges durch dreierlei verschiedene Faktoren bestimmt wird: einmal durch die Gesamtheit der Eigenschaften des infizierten Organismus, zweitens durch die Eigenschaften des infizierenden, pathogenen Keimes und drittens durch die Summe der äußeren Bedingungen, unter welchen die gegenseitige Beeinflussung der beiden Lebewesen stattfindet. Damit sind wir aber zu der Aufstellung desselben Schemas gelangt, das ja auch für die weitaus einfacheren physikalischen oder chemischen Prozesse seine Gültigkeit hat. Auch bei der chemischen Einwirkung zweier Substanzen aufeinander ist ja der Verlauf der Reaktion, dessen Schnelligkeit, Vollständigkeit und Gesamtcharakter einerseits von der Konstitution der beiden Reagentien, andererseits von den speziellen Bedingungen abhängig, unter welchen dieselben zusammengebracht werden, also von deren Temperatur, Konzentration, von der Anwesenheit hemmender oder beschleunigender Beimengungen und so fort. Ja, der Vergleich läßt sich sogar noch weiter fortspinnen und vertiefen. Wie nämlich die genannten Reaktionsbedingungen chemischer Prozesse gewisse, auf den Verlauf Einfluß nehmende Eigenschaften der beiden Stoffkomponenten modifizieren, wie z. B. die Temperatur, bei welcher der Vorgang verlaufen soll, die Löslichkeit, die Dampfspannung, ja selbst die chemischen Affinitäten, die Absorptionskräfte usw. der reagierenden Substanzen bedingt und bestimmt, so sind auch die für den Verlauf der Infektion in Betracht kommenden Eigenschaften des Makro- und Mikroorganismus von den äußeren Bedingungen abhängig und können mit diesen innerhalb weiter Grenzen variieren. Und wie gewisse Bedingungen der Temperatur, des Druckes, der Konzentration erfüllt sein müssen, damit überhaupt eine für unsere Sinne wahrnehmbare chemische Reaktion abzulaufen vermag, so müssen auch gewisse äußere Umstände zusammentreffen, damit der biologische Prozeß der Infektion sich einleiten und abspielen kann.

Wenn man die mathematische Einkleidung biologischer Probleme liebt, so kann man sagen, daß die Infektion nach Art und Intensität als Funktion dreier Variablen anzusehen ist, deren eine, unabhängige, durch die äußeren Bedingungen dargestellt wird, während die beiden anderen, die durch die pathogenen Eigenschaften der Mikroorganismen und durch die reaktiven Fähigkeiten des betreffenden Tierleibes repräsentiert werden, gleichzeitig von der ersten Variablen abhängen und mit dieser sich in ihrem Werte ändern. Von den Größenverhältnissen dieser drei Variablen wird es dann im speziellen Falle abhängen, ob die betreffenden Mikroorganismen dazu verurteilt sind, als harmlose Saprophyten die innere oder äußere Oberfläche des Tierleibes zu bewohnen, oder ob es ihnen gelingt, als Parasiten in denselben einzudringen, ihn zu infizieren und krank zu machen. Da ferner, wie bereits erwähnt, sowohl die Eigenschaften des Makroorganismus, also dessen Krankheitsanlage, Disposition, oder wie man sich

sonst ausdrücken will, als auch die Pathogenität der Mikroorganismen durch die äußeren Bedingungen bestimmt und verändert werden, so ist es klar, daß oft schon ein Wechsel dieser letzteren genügen kann, um die Infektion herbeizuführen, also, vom Standpunkt des zu infizierenden Organismus aus gesprochen, um aus dem resistenten oder immunen einen empfänglichen Organismus zu machen. Um nur ein einziges Beispiel anzuführen, auf das wir später noch zurückzukommen haben werden, sei erwähnt, daß Frösche, die bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gehalten werden, für Milzbrand unempfänglich sind. Bringt man dieselben jedoch in einen Brutschrank, der auf 35° eingestellt ist, so erkranken und sterben die Tiere an typischem Milzbrand. Die bloße Temperaturänderung hat somit genügt, um das Verhältnis der invasiven Kräfte des Anthraxbazillus zu den reaktiven Kräften des Froschkörpers zu ungunsten der letzteren zu gestalten. — Resistenz und Disposition zur Erkrankung sind also, von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, gar keine prinzipiellen Gegensätze, sondern beide nur der Ausdruck eines gewissen dynamischen Gleichgewichtszustandes, der in jedem Augenblick nach der einen oder anderen Richtung verschoben werden kann.

Daraus geht aber hervor, daß Infektion und Immunität weder praktisch noch theoretisch voneinander zu trennen sind, sondern nur zwei verschiedene Äußerungsformen desselben Komplexes von Beziehungen darstellen, welche zwischen den tierischen Zellen und den Bakterien bestehen. Wir wollen daher bei unseren Betrachtungen, dem natürlichen Zusammenhang entsprechend, Infektion und Immunität nicht streng gesondert behandeln, sondern dieselben nach Möglichkeit in ihren Wechselbeziehungen darzustellen versuchen. Am vorteilhaftesten dürfte es sich dabei erweisen, wenn wir zunächst die pathogenen Eigenschaften der Mikroorganismen einer Analyse unterziehen, dann die angeborenen und erworbenen Abwehrvorrichtungen des Tierkörpers an der Hand des vorliegenden experimentellen Materials kennen zu lernen suchen, um schließlich, soweit dies überhaupt derzeit möglich ist, die Nutzanwendung aus diesen meist im Tierversuche gewonnenen Tatsachen zu ziehen und zu untersuchen, inwieweit dieselben über Ausbruch, Verlauf und Heilung der spontanen, natürlichen Infektionskrankheiten Aufschluß zu geben imstande sind.

Bevor wir jedoch an diese Aufgaben herantreten, müssen wir zunächst noch die verschiedenen Wege der Infektion kennen zu lernen suchen.

Literatur.

Rosenthal, Hygien. Rundschau, 1906.
Garré, Fortschr. d. Medizin, 1885.
Schimmelbusch, Arch. f. Ohrenheilk., 1888.
Braunschweig, Fortschr. d. Medizin, 1889.
Galtier, Compt. rend. de la soc. de biolog., 1890.
Conte, Revue vétérin., Tome XVIII, 1893
Römer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXII, 1899.
Hueppe, Über Krankheitsursachen vom Standpunkt der naturwissensch. Medizin. Wiener med. Wochenschr., 1901.
Rosenbach, Arzt contra Bakteriologe.
Deutche Pestkommission. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XVI, 1899.
Österreichische Pestkommission. Akadem. d. Wissensch., Wien 1898 u. 1900.

II. Wege der Infektion.

Die Quelle der Infektion ist in letzter Linie fast ausschließlich der erkrankte tierische oder menschliche Organismus. Wollen wir daher die oft viel verschlungenen Pfade der Infektion näher kennen lernen, so müssen wir zunächst betrachten, auf welchem Wege die Infektionserreger den kranken Organismus verlassen, welche Lebensbedingungen sie in den verschiedenen Medien vorfinden, mit welchen sie in der Außenwelt in Berührung zu kommen Gelegenheit haben, um schließlich zu erörtern, auf welche Weise sie ihren Kreislauf vollenden und wieder zu einem empfänglichen, infizierbaren Organismus zurückkehren. — Daß pathogene Mikroorganismen, deren Hauptentwicklungsstätte im Magendarmtrakt gelegen ist, wie z. B. der Vibrio der Cholera asiatica oder der Typhusbazillus, mit den Dejekten der Kranken entleert werden, ist eine altbekannte und nicht weiter auffallende Tatsache, die uns hier nicht näher beschäftigen soll. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß sich gerade in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit mit besonderem Nachdruck auf die bereits erwähnten Bazillenträger und Dauerausscheider gerichtet[1]) hat, die, ohne selbst krank zu sein, oft große Mengen von virulenten Typhuskeimen mit ihren Faeces absondern können und dadurch zu einer steten Gefahr für ihre ahnungslose Umgebung werden. So konnte ROSENTHAL zeigen, daß eine Göttinger Gemüsehändlerin mehr als 10 Jahre lang eine fortwährende Infektionsquelle für ihre Umgebung gebildet hatte, derart, daß etwa 10 % aller während dieser Zeit in Göttingen gemeldeten Typhusfälle auf den persönlichen Verkehr mit dieser Frau zurückgeführt werden mußten. Daß es sich dabei nicht etwa um einen exzeptionellen Fall, um ein Kuriosum gehandelt hat, sondern um eine Tatsache von größter epidemiologischer Bedeutung, lehrt die von verschiedenen Forschern an einem umfangreichen Materiale gewonnene Erfahrung, daß bis zu 6 % aller Typhuskranken zu Dauerausscheidern werden. Es scheint, daß in solchen Fällen die katarrhalisch erkrankte Gallenblase die Hauptbrutstätte der Typhusbazillen darstellt.

Ausscheidung der Bakterien mit den Faeces.

Ferner hat man lange Zeit fast ganz unbeachtet gelassen, daß auch der Urin in manchen Fällen große Mengen von Krankheitserregern mit sich führen kann, bis PETRUSCHKY im Jahre 1898 mit vollem Nachdruck auf diese epidemiologisch so außerordentlich wichtige Tatsache hingewiesen hat. PETRUSCHKY hat Fälle beobachtet, bei welchen Millionen lebender Typhuskeime im Kubikzentimeter Harn ausgeschieden wurden, und zwar stellte diese Massenausscheidung der Krankheits-

Ausscheidung mit dem Harn.

[1]) Zum Unterschied von den Bazillenträgern, welche pathogene Keime beherbergen und ausscheiden ohne jemals Anzeichen einer Erkrankung dargeboten zu haben, bezeichnet man als Dauerausscheider diejenigen Individuen, welche auch nach vollkommener klinischer Genesung von der betreffenden Infektionskrankheit noch weiterhin Krankheitserreger absondern.

erreger nicht etwa ein passageres Ereignis dar, sondern dieselbe hielt durch Wochen und Monate in unverändertem Maße an und erstreckte sich weit in die Periode der Rekonvaleszenz hinein, so daß also unter Umständen Personen, welche von ihrer Umgebung bereits als vollkommen gesund und ungefährlich betrachtet werden, durch Infektion des gemeinsam mit anderen benutzten Hausrates, durch Verunreinigung von Aborten, Brunnen, Bächen, Flüssen zur Ausbreitung der Seuche Veranlassung geben können. Nach neueren Untersuchungen tritt eine solche Bakteriurie, die sich häufig schon makroskopisch durch starke Trübung des Urins kundgibt, in etwa $^1/_8$ bis $^1/_4$ aller Typhusfälle auf.

Daß in der Tat den durch den Harn ausgeschiedenen Keimen ein hoher Grad von Infektiosität zukommen kann, illustriert auf das schlagendste ein gleichfalls von Petruschky mitgeteiltes eigenartiges Vorkommnis. „Ein stark benommener Typhuskranker hatte eine auf seinem Tisch stehende Sektflasche in Abwesenheit der Schwester zum Urinieren benutzt. Als nun die Schwester ihm aus der Flasche zu trinken geben wollte, bemerkte sie die eigentümlich trübe Beschaffenheit der Flüssigkeit beim Eingießen in das Glas und wollte erst selbst kosten, bevor sie dem Kranken zu trinken gab. Beim Hinunterschlucken wurde sie erst gewahr, daß es sich um etwas anderes als Sekt handelte. Trotz alsbald eintretenden Erbrechens erkrankte die Schwester nach einer Inkubationszeit von etwa 12 Tagen an Typhus abdominalis." Auch hier sind natürliche Dauerausscheider von ganz besonderer Gefahr für ihre Umgebung, wie u. a. eine neuere Beobachtung von Niepraschk lehrt, nach der ein Sergeant, der im Jahre 1901 einen ziemlich schweren Typhus durchgemacht hatte, seither aber weder subjektive Beschwerden noch sonstige Anzeichen einer Erkrankung darbot, im Laufe der Jahre zu 31 schweren Typhuserkrankungen unter Mannschaften und Unteroffizieren Veranlassung gegeben hatte. Nach lange Zeit resultatlos gebliebenen Bemühungen, die Quelle dieser Infektionen aufzudecken, ergab sich schließlich, daß dieser Sergeant einen schwach sauren eiweißfreien aber leicht getrübten Urin entleerte, aus dem sich große Mengen von Typhusbazillen isolieren ließen.

Ausscheidung durch intakte Nieren?

Wie haben wir uns nun den Mechanismus der Bakterienausscheidung durch die Nieren — denn um eine solche handelt es sich bei diesen Beobachtungen ohne Zweifel — vorzustellen?

In einigen Fällen begann die Bakteriurie ersichtlich im Anschluß an eine Nierenblutung, in anderen ließen wenigstens geringe im Harn nachzuweisende Eiweißmengen auf eine Erkrankung dieses Organes schließen. Petruschky hat jedoch auch Fälle beobachtet, bei welchen jedes Anzeichen einer Erkrankung der Niere und der Harnwege überhaupt fehlte, und wir müssen uns daher die Frage vorlegen: Kann die Ausscheidung im Blute zirkulierender Bakterien schon durch intakte Nieren oder andere Drüsenparenchyme erfolgen oder ist hierzu stets eine Kontinuitätstrennung der Gefäßwandungen, bezw. eine Schädigung der sezernierenden Epithelzellen erforderlich? Nur das Experiment kann auf diese Frage Antwort geben.

Biedl und Kraus haben zu diesem Zwecke Hunden oder Kaninchen Bouillonkulturen verschiedener Bakterienarten, unter anderem von Staphylococcus aureus, Bacterium coli und anthracis in Mengen von 3—5 ccm und mehr in die Vena jugularis injiziert und haben den Harn, welcher aus den mit Kanülen montierten Ureteren abtropfte, sofort nach der Injektion kontinuierlich aufgefangen und auf Nähragar übertragen.

Es ergab sich, daß die Mikroorganismen frühestens schon nach 5—12 Minuten im Harn erschienen; in der Mehrzahl der Fälle traten sie jedoch erst etwas später (nach 15—75 Minuten) auf. Dabei erfolgte die Ausscheidung nicht kontinuierlich, sondern schubweise in kleineren oder größeren Intervallen, häufig zeigten sich zeitliche Differenzen zwischen den beiden Nieren oder es versagte auch die eine Niere in dieser Beziehung vollständig. In allen Fällen war jedoch der Harn vollkommen normal und sowohl blut- als eiweißfrei. BIEDL und KRAUS schlossen daher aus ihren Versuchen, besonders mit Rücksicht auf die Schnelligkeit, mit welcher die Bakterien im Harn erscheinen, daß zu ihrem Durchtritt durch die Niere gröbere anatomische Läsionen der letzteren nicht erforderlich seien, daß vielmehr die intakte Niere physiologischerweise die Fähigkeit besitze, im Blute befindliche Mikroben auszuscheiden. Es sind nun zwar diese Schlußfolgerungen von BIEDL und KRAUS nicht ohne jeden Widerspruch geblieben, und man hat gegen dieselben besonders eingewendet, daß denn doch kleinste Gefäßläsionen und kapilläre Blutungen in der Niere stattgefunden haben dürften, welche erst den Durchtritt der Bakterien ermöglicht hätten. Soviel aber geht zweifellos aus diesen Experimenten hervor, daß schwerere entzündliche oder degenerative Veränderungen, die natürlicherweise nicht in wenigen Minuten zustande kommen, bei der Bakteriurie vollkommen fehlen können, und diese Tatsache ist gewiß nicht ohne Interesse. Andererseits wird man aber zugeben müssen, daß gerade bei der Bakteriurie der Typhuskranken denn doch anatomische Läsionen der Niere vorliegen dürften, und zwar in Form kleinster metastatischer Herde, die man tatsächlich meist dicht unter der Nierenkapsel liegend angetroffen hat.

Abgesehen vom Typhus abdominalis findet auch bei manchen anderen Infektionskrankheiten, insbesondere bei Maltafieber, aber gelegentlich auch bei Milzbrand, Tuberkulose, Rotz, bei Streptokokkeninfektionen und dergleichen eine Ausscheidung der spezifischen Erreger durch den Harn statt; ebenso ist der Urin bei schweren, letal verlaufenden Pestfällen infektiös. Es bedarf ferner kaum einer Erwähnung, daß auch alle entzündlichen und insbesondere eitrigen Prozesse der Harn- und Geschlechtsorgane, die ihre Sekrete dem Harn beimischen, zur Abscheidung von Bakterien Veranlassung geben können. — Im Gegensatz zur Niere zeigen nun, ebenfalls nach Versuchen von BIEDL und KRAUS, weder die Speicheldrüsen, noch die Schleimdrüsen des Mundes, des Ösophagus, der Trachea, der Conjunctiva, noch auch die Tränendrüse und die Bauchspeicheldrüse die Fähigkeit, Bakterien aus dem Blute zu eliminieren. Hingegen werden durch die Leber, wenn auch nicht konstant, manche Arten von Mikroorganismen ausgeschieden, und besonders bei Cholera und Typhus waren die spezifischen Erreger nicht selten in der Galle nachweisbar, wobei allerdings meist an eine Einwanderung der Bazillen vom Darm aus in die Gallenblase zu denken sein dürfte. Ebenso treten manche im Blut zirkulierende pathogene Mikroben unter Umständen durch die Darmschleimhaut in das Lumen des Verdauungskanals über, wie man dies z. B. beobachten kann, wenn man Meerschweinchen passende Dosen von Choleravibrionen intravenös injiziert. Hat man die Menge der letzteren richtig getroffen, so finden sich nach dem Tode der Tiere im Blute nur ganz vereinzelte Keime vor, während der dünnflüssige Darminhalt von Choleravibrionen förmlich wimmelt.

Ausscheidung durch andere Drüsen.

Wie wenig übrigens diese Angaben über die Bakteriendurchlässig-

keit der einzelnen Drüsen verallgemeinert werden dürfen, geht unter anderem aus der bekannten Tatsache hervor, daß das Virus der Tollwut gerade durch die Speicheldrüsen am reichlichsten zur Ausscheidung gelangt; geschieht doch die Übertragung der Lyssa in praxi fast ausschließlich durch den in die Bißwunde eindringenden Speichel wutkranker Tiere. Es kommt eben zweifellos bei der Elimination pathogener Keime durch drüsige Organe ganz besonders auf die Natur derselben an, eine Bemerkung, die auch für die Milchdrüse ihre Gültigkeit besitzt.

Ausscheidung durch die Milchdrüsen.

Während z. B. bei reiner unkomplizierter Milzbrandinfektion die Milch meist steril blieb, traten bei Mischinfektionen, besonders wenn dieselben Hämorrhagien erzeugten, häufig Milzbrandbazillen in die Milch über, und Basch und Weleminski suchten auch für andere Mikroorganismen den Nachweis zu führen, daß dieselben nur dann das sezernierende Epithel der Brustdrüse zu durchbrechen vermögen, wenn sie die Fähigkeit besitzen, hämorrhagische Herde zu setzen. Für die Tuberkelbazillen ist der Übertritt in die Milch sowohl beim Rinde, als auch beim Menschen mit Sicherheit erwiesen. Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, ist dabei eine lokale Erkrankung der Milchdrüse durchaus kein unbedingtes Erfordernis, ja eine Ausscheidung durch die Milch kann selbst bei klinisch vollkommen latent verlaufender und nur durch die Tuberkulinreaktion angezeigter Tuberkulose vorkommen. Besonders reichlich erfolgt jedoch der Übertritt in die Milch begreiflicherweise bei Tieren, die mit Eutertuberkulose behaftet sind, und diese sind es denn wohl auch, welche die Hauptgefahr für die Infektion darbieten.

Ausscheidung durch Sputum.

Viel größere praktische Bedeutung als der Milch kommt jedoch in bezug auf die Verbreitung infektiöser Keime den Absonderungen des erkrankten Respirationstraktes zu. Tuberkelbazillen, Pneumokokken, Influenzabazillen, Diphtheriebazillen, unter Umständen auch Typhus- und Pestbazillen werden mit dem Sputum nach außen befördert, und dasselbe gilt vermutlich auch von den derzeit noch unbekannten Erregern der akuten Exantheme.

Sputuminfektion.

Nun kann aber das Sputum natürlicherweise im feuchten Zustand nur bei direkter Berührung zu einer Übertragung pathogener Keime Veranlassung geben, und man nahm daher an, daß dasselbe seine Hauptrolle als Infektionsträger erst nach seiner völligen Austrocknung zu spielen beginne, indem sich feinste bazillenhaltige Staubteilchen von demselben loslösen sollten, die durch den schwächsten Luftzug aufgewirbelt und fortgetragen werden sollten. Diese Annahme ist jedoch nur mit großen Einschränkungen als richtig anzuerkennen. Bereits Cornet spricht sich nämlich über diesen Verbreitungsmodus der Bazillen in folgender Weise aus: „Wer einmal versuchte, selbst gut getrocknetes Sputum im Mörser zu zerreiben und sehr fein zu pulverisieren, der wird mir bestätigen, daß es gar keine so leichte Aufgabe ist, ein wirklich feines Pulver zu erhalten, das einige Zeit in der Luft suspendiert bleibt. Die darüber herrschenden Vorstellungen, als ob man nur mit dem Fuße über getrocknetes Sputum zu streichen habe, damit sich sofort eine ganze Staubwolke von Infektionskeimen erhebe, ist absolut falsch. Der Mucingehalt des Sputums hindert bis zu einem gewissen Grade die Pulverisierung."

Flügge, der von seinen Schülern ausgedehnte Untersuchungen über die Luftstaubinfektion anstellen ließ, kam genau zu derselben Anschauung. Es muß hiernach zwar zugegeben werden, daß eine

Infektion durch verstäubtes trockenes Sputum zweifellos möglich ist, und sich sicher ab und zu ereignen wird. Andererseits muß jedoch hervorgehoben werden, daß man die Häufigkeit dieses Infektionsmodus früher sicher bedeutend überschätzt hat, indem die Bildung feinster, leicht durch die Luft transportabler Stäubchen nur aus völlig trockenem, wasserfreiem Sputum und auch da nur in recht beschränktem Umfang vor sich gehen dürfte. Dementsprechend hat denn auch GOTSCHLICH selbst in stark frequentierten Räumen (Wartesälen u. dergl.) unter 90 Proben flugfähigen Staubes keine einzige tuberkelbazillenhaltige gefunden, und WAGNER fand selbst in einer Tuberkuloseheilstätte unter 40 Proben nur 3 mal Tuberkelbazillen, wobei es sich übrigens, zum mindesten in einem Falle, nachweisbar um ganz grobe Verunreinigung durch unvorsichtige Patienten gehandelt hatte.

Tröpfcheninfektion.

Hingegen hat FLÜGGE auf die große Wichtigkeit eines zweiten Modus hingewiesen, wie Krankheitserreger von den Schleimhäuten des Respirationstraktes in die Außenwelt gelangen können. Vornehmlich beim Husten, aber auch beim Räuspern, Nießen und lauten Sprechen lösen sich feinste, zum Teil bazillenhaltige Tröpfchen von der feuchten Schleimhautoberfläche los und werden durch die Exspirationsstöße weit in die Umgebung hinausgeschleudert, wo sie sich wegen ihrer Kleinheit lange in der Luft schwebend erhalten können, und durch minimalste Luftströme weiter getragen werden. FLÜGGE hat nun nicht nur alle Einzelheiten dieses Vorganges, die Beschaffenheit und Zusammensetzung der bazillenhaltigen Tröpfchen, ihre Flugfähigkeit und Schwebedauer, die bis 30 Minuten betrug, die Intensität der Luftströme, welche dieselben noch mit fortbewegten usw., einer eingehenden Untersuchung unterziehen lassen, sondern es konnte sogar direkt gezeigt werden, daß einzelne hustende Phthisiker zeitweise einen förmlichen Spraynebel infektiöser Partikelchen rings um sich verbreiten, deren hohe pathogene Wirksamkeit im Tierversuch erhärtet werden konnte. — Zweifellos wird eine ähnliche Verstäubung bazillenhaltiger Sputumtröpfchen noch bei vielen anderen, mit Affektionen der Respirationsschleimhaut einhergehenden Infektionskrankheiten stattfinden, und es stellt somit die Tröpfchenverstreuung neben der gewöhnlichen Form der Sputumentleerung eine der wesentlichsten Arten der Verbreitung infektiöser Keime dar.

Übertragung durch Insektenstich.

Daß neben den krankhaften Absonderungen des Verdauungskanals des Urogenitaltraktes und der Luftwege alle schuppenden ulzerativen oder eiterigen Prozesse der Haut selbst oder tiefer gelegene Eiterungen, welche die Haut durchbrechen und sich nach außen entleeren, zur Übertragung und Ausbreitung pathogener Mikroorganismen Veranlassung geben können, ist ganz selbstverständlich und braucht an dieser Stelle nicht näher ausgeführt zu werden. Fügen wir noch hinzu, daß durch stechende Insekten pathogene Mikroorganismen direkt aus dem Blute erkrankter Individuen aufgesogen und in derselben Weise durch den Stich auf Gesunde übertragen werden können, wie dies

bei Malaria regelmäßig durch eine Mosquitoart: Anopheles maculipennis
bei Schlafkrankheit durch Stechfliegen: Glossina fusca u. tachinoides
bei Gelbfieber durch eine Mücke: Stegomyia calopus
bei dem afrikan. Recurrens durch eine Zecke: Ornithodorus moubata
bei Texasfieber des Rindes durch eine Zecke: Boophilus bovis

geschieht, während bei einer Reihe anderer Erkrankungen wie Pest, Milzbrand, Typhus usw. mehr gelegentlich eine Übertragung durch Stechfliegen, Flöhe und Wanzen beobachtet wird, und bemerken wir schließlich noch, daß auch die bakterienhaltigen Leichenteile von an Infektionskrankheiten gestorbenen Menschen oder Tieren durch Fäulnis oder auf andere Weise Mikroorganismen in Freiheit setzen können, so haben wir die vielen Möglichkeiten, die zu einer Überführung pathogener Keime in die Außenwelt Veranlassung geben können, so ziemlich erschöpft.

Sind nun die Krankheitserreger auf einem der geschilderten Wege in die Außenwelt gelangt und haben sie sich daselbst der Luft, dem Boden oder dem Wasser beigemischt, so beginnen nunmehr auf sie eine Reihe von Kräften einzuwirken, welchen sie entzogen waren, solange sie sich unter dem Schutze des infizierten tierischen Organismus befanden. Wir werden den Einfluß dieser Kräfte auf die pathogenen Keime in Kürze zu betrachten haben und zu untersuchen haben, welche Lebensbedingungen die letzteren in den genannten Medien vorfinden.

Einfluß der Austrocknung.

Wie wir gesehen haben, verlassen die pathogenen Mikroorganismen den Tierkörper stets mit den Se- oder Exkreten, also im feuchten Zustande, und die erste Einwirkung, die sie daher im Freien erfahren, wenn sie nicht direkt in Flüssigkeiten gelangt sind, ist die Austrocknung. Dieser gegenüber verhalten sich nun die einzelnen Arten von Krankheitserregern außerordentlich verschieden. Sind dieselben imstande, wie z. B. der Milzbrandbazillus, resistente Dauerformen, Sporen zu bilden, dann können sie im völlig trockenen Zustand anstandslos jahrzehntelang lagern, ohne etwas von ihrer Lebensfähigkeit und Infektiosität einzubüßen. Viel empfindlicher gegen die Austrocknung sind hingegen die vegetativen Formen der Bakterien, doch machen sich auch bei diesen, je nach ihrem Verhalten gegenüber osmotischen Schädigungen[1], außerordentlich große Verschiedenheiten geltend. Während z. B. Choleravibrionen, die an Seidenfäden angetrocknet wurden, meistens schon nach wenigen Stunden zugrunde gegangen waren, hielten sich Typhusbazillen unter ähnlichen Verhältnissen bis zu 28 Tagen, Diphtheriebazillen sogar bis zu 74 Tagen lebensfähig. Von größtem Einfluß auf die Lebensdauer der einzelnen Arten im trockenen Zustande ist dabei einerseits die Beschaffenheit der Unterlage, auf welcher sich die Mikroorganismen fixiert haben, andererseits die Qualität des flüssigen Mediums, das dieselben bei ihrem Austritt aus dem Tierleibe umschließt, ganz besonders aber die Dicke der eintrocknenden Schicht. Alle Forscher, welche die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen das Eintrocknen untersucht haben, machten die Beobachtung, daß sie auf Glasplatten viel schneller zugrunde gingen als etwa auf wolligen Geweben, in deren Maschen sie offenbar längere Zeit gegen die Wirkung der Austrocknung geschützt bleiben, daß sie sich in schleimigen oder eitrigen Sekretmassen länger halten als in wässerigen Flüssigkeiten, in dicker Schicht länger als in dünner. Endlich ist natürlich der Grad der Austrocknung von größter Bedeutung, da ja auch scheinbar trockene Massen immer noch größere oder geringere Feuchtigkeitsmengen hygroskopisch gebunden enthalten, die von Einfluß auf die Lebensdauer der Keime sein müssen. Diese Vielheit von Faktoren, von denen die schädliche Wirkung der Austrocknung abhängt, ist die Ursache davon, daß

[1]) Vgl. Kapitel VIII.

trotz zahlreicher eingehender Studien über diesen Punkt die Zeitangaben der verschiedenen Autoren recht weit auseinandergehen und schwer miteinander vergleichbar erscheinen, weshalb wir auch hier auf eine Wiedergabe der mannigfaltigen einander scheinbar widersprechenden Daten verzichten wollen.

Nur eine sehr instruktive Zusammenstellung von KIRSTEIN mag hier Platz finden, und zwar deshalb, weil sich dieselbe auf die praktisch so wichtige Frage der Lebensdauer von Mikroorganismen in versprühten feinsten Tröpfchen bezieht und weil ihr ein durchaus einheitliches Versuchsmaterial zugrunde liegt. KIRSTEIN ließ nämlich Aufschwemmungen verschiedener pathogener Mikroorganismen — unter anderen von Typhus-, Diphtherie- und Milzbrandbazillen, ferner von Streptokokken und Staphylokokken — in einem geeigneten großen Blechkasten durch einen Sprayapparat zerstäuben und prüfte, wie lange die mit den feinsten Flüssigkeitströpfchen mitgerissenen Keime am Leben blieben. Die interessanten Ergebnisse dieser Versuche finden sich in der beistehenden Tabelle verzeichnet. Wie aus ihr zu entnehmen ist, gehen bei diesem Modus der Keimverschleppung der Typhusbazillus und der Diphtheriebazillus, die sonst gegen Austrocknung ziemlich resistent sind, auffallend rasch, nämlich bereits innerhalb 24 bis 48 Stunden, zugrunde; viel länger halten sich der Tuberkelbazillus, die Eitererreger und — selbstverständlich — der sporenbildende Milzbrandbazillus.

Dauer der Lebensfähigkeit verschiedener, mit feinsten Tröpfchen verspritzter Mikroorganismen (nach KIRSTEIN).

Bakterienart	Am zerstreuten Tageslicht aufbewahrt	Im Keller aufbewahrt
Bac. prodigiosus	24 Stunden	—
Bac. typhi	24 Stunden	—
Bac. diphtheriae	24—48 Stunden	5 Tage
Bac. cholerae gallinarum	10 Stunden	24 Stunden
Bac. tuberculosis	5 Tage	wenigstens 22 Tage
Staphyloc. aureus	8—10 Tage	35 Tage
Streptoc. longus	10 Tage	38 Tage
Milzbrandsporen	10 Wochen	mindestens 3 Monate
Rosahefe	10—14 Tage	—

Einfluß der Belichtung.

Gleichzeitig läßt jedoch diese Tabelle den Einfluß eines zweiten höchst wichtigen Faktors, dem die in die Außenwelt gelangten pathogenen Keime in hervorragendem Maße unterworfen sind, aufs deutlichste erkennen: nämlich den Einfluß des Lichtes. Während sich z. B. die verstäubten Tuberkelbazillen im zerstreuten Tageslichte nur 5 Tage lebend erhielten, blieben sie bei Aufbewahrung im dunklen Keller wenigstens 22 Tage am Leben, und ähnliche Differenzen finden sich bei den anderen pathogenen Arten. Bei weitem energischer als die Wirkung des zerstreuten Tageslichtes ist natürlich die desinfizierende Kraft des direkten Sonnenlichtes, und zwar sind es weniger die ultraroten, roten und gelben Strahlen des Spektrums, als die kurzwelligen blauen, violetten und ultravioletten, welche an der bakterienfeindlichen Wirkung des Lichtes beteiligt sind. So fand BIE jenen Abschnitt des Spektrums, der von der Wellenlänge 200 bis 285 reicht und dem Ultraviolett angehört, etwa 10—12 mal so wirksam, wie das ganze übrige Spektrum, von der Wellenlänge 295 bis 760. BUCHNER hat die seit langem be-

kannte Wirkung der Sonnenstrahlen in sehr eleganter Weise durch einen kleinen Versuch zur Darstellung gebracht. „Gewöhnliches alkalisches Fleischpeptonagar wird zuerst durch Kochen verflüssigt, bei 40° gekühlt, dann mit einer bestimmten Bakterienart (Typhusbazillus, Bact. coli, pyocyaneus, prodigiosus, Choleravibrio etc.) geimpft, die Aussaat gleichmäßig verteilt und das Agar in eine Glasschale mit Rand ausgegossen. Nach eingetretener Erstarrung befestigt man ein Kreuz aus schwarzem Papier (oder Buchstaben u. dgl.) an der Unterfläche der mit dem zugehörigen Deckel und mit einem ringförmigen Gummiband verschlossenen Agarplatte und exponiert letztere, die Unterfläche nach oben gerichtet, für 1—1½ Stunden dem direkten oder für 5 Stunden dem diffusen Tageslicht. Nach dieser Zeit überläßt man die Platte an einem dunklen Orte ihrer Entwicklung. Nach 24 Stunden erscheinen dann die aufgeklebten Buchstaben vollkommen scharf, gebildet von den zur Entwicklung gelangten Bakterienkolonien, während der ganze übrige Teil der Platte steril bleibt."

Morbidität und Sonnenscheindauer.

Es ist klar, daß diese desinfizierende oder wenigstens entwicklungshemmende Fähigkeit des Sonnenlichtes eine Tatsache von größter hygienischer und epidemiologischer Bedeutung darstellt. Besonders RUHEMANN hat auf den Zusammenhang zwischen Sonnenscheindauer und Auftreten von Infektionskrankheiten an der Hand eines großen statistischen Materials hingewiesen und gefunden, „daß im großen und ganzen, natürlich unter gewissen, die verschiedenen Infektionskrankheiten betreffenden Differenzen, ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen Morbidität bezw. Mortalität und Sonnenscheindauer besteht". Man wird KIRSTEIN wohl beipflichten dürfen, wenn er diese Tatsachen und besonders das vermehrte Auftreten gewisser infektiöser Erkrankungen im Winter damit in Zusammenhang bringt, daß die während dieser Jahreszeit bestehende kürzere Tagesdauer das Absterben der mit feinsten Tröpfchen verspritzten Mikroorganismen verzögert und dadurch deren Infektionsgefahr erhöht. Ebenso wird man die hygienischen Nachteile dunkler Wohnungen, wenigstens zu einem Teile, auf die fehlende Desinfektionswirkung der Sonnenstrahlen beziehen dürfen. Ein interessantes Beispiel für den Einfluß der Belichtung auf die natürliche Verbreitung des Milzbrandes hat KLEBS beigebracht. Seit langem weiß man, daß gewisse Weideplätze immer wieder zur Milzbranderkrankung des Viehs Veranlassung geben und machte dabei die Beobachtung, daß beschattete Stellen der Entwicklung des Virus ganz besonders günstig waren. In manchen Fällen genügte nun schon die Entfernung des höheren Buschwerks, um die betreffenden Weideplätze zu assanieren und die Entwicklung des Milzbrandbazillus in den oberflächlichen Erdschichten und an den Gräsern unmöglich zu machen.

Einfluß der Temperatur.

Gegenüber dem ganz hervorragenden Einfluß der Austrocknung und Belichtung auf die Lebensdauer der in die Außenwelt gelangten pathogenen Keime spielen die sonst so wichtigen Temperaturverhältnisse hier eine viel geringere Rolle. Denn einerseits kommt es — wenigstens in unseren Gegenden — wohl nur selten zu einer so starken Erwärmung der Unterlagen, auf welchen die Mikroorganismen haften, daß diese in ihrer Lebensfähigkeit geschädigt werden könnten, andererseits ist ja gerade die Winterkälte ein vorzügliches Konservierungsmittel für viele pathogene Keime, so daß selbst sehr empfindliche Arten, wie der Choleravibrio, ohne Schwierigkeit in hartgefrorener Erde

und dergl. überwintern können und selbst mehrfaches Gefrieren und Wiederauftauen ohne weiteres vertragen. Immerhin mag auch den Temperaturverhältnissen im Verein mit den anderen Faktoren ein gewisser Einfluß auf die Lebensdauer der pathogenen Keime zukommen, und es werden zweifellos manche Arten bei warmem Wetter eher die Gelegenheit zur Vermehrung vorfinden als in der Kälte. Doch sind gerade die Chancen für eine Keimvermehrung wohl für viele der anspruchsvolleren und verwöhnteren pathogenen Mikroorganismen im Freien ziemlich geringe, und zwar deshalb, weil sie daselbst nicht die geeigneten organischen Nährstoffe vorfinden, auf welche sie bei ihrer parasitischen Lebensweise angewiesen waren. Solange sie freilich mit den meist eiweißhaltigen Sekreten in Berührung bleiben, mit welchen sie aus dem Tierkörper nach außen befördert wurden, leiden sie in dieser Beziehung absolut keinen Mangel, und es ist ja bekannt, daß Choleravibrionen sich in feucht gehaltener, mit den reiswasserähnlichen Dejekten beschmutzter Wäsche recht erheblich zu vermehren imstande sind. Sind jedoch diese Nährstoffe einmal durch Verdünnung und Zersetzung entfernt, dann sind die Bedingungen für eine Vermehrung der Keime sehr ungünstige und weder der Boden noch das Wasser bietet in der Mehrzahl der Fälle hierzu ausreichende Gelegenheit dar. Dazu kommt noch ein weiterer Umstand, der die Chancen der pathogenen Keime noch erheblich verschlechtert: nämlich die gleichzeitige Anwesenheit großer Mengen von anspruchslosen Saprophyten, die ihrem Medium, dem Wasser oder dem Boden, ganz besonders angepaßt sind und daher die fremden Eindringlinge ohne weiteres zu überwuchern vermögen. Von welch großer Bedeutung die Gegenwart derartiger konkurrierender Bakterienarten ist, geht daraus hervor, daß man z. B. Typhusbazillen in sterilisierter Erde noch nach 11—16 Monaten mit Sicherheit nachzuweisen imstande war, während sie in nichtsteriler Erde bereits nach drei Monaten zugrunde gingen. Im Wasser bezw. im Schlamm halten sich die Typhusbazillen unter natürlichen Bedingungen etwa vier Wochen, Choleravibrionen bis zu drei Monaten lebensfähig. Nach neueren Untersuchungen kommt übrigens neben der Konkurrenz saprophytischer Bakterien auch der ausgiebigen Freßtätigkeit der im Wasser befindlichen Flagellaten eine wichtige Rolle bei der Vernichtung der pathogenen Mikroorganismen zu.

Einfluß des Nährstoffmangels.

Konkurrenz mit Saprophyten.

Daß schließlich diejenigen pathogenen Keime, welche auf irgend einem Wege in menschliche Nahrungsmittel, vor allem in Milch, Fleisch usw. gelangt sind, daselbst oft außerordentlich günstige Vegetationsbedingungen vorfinden werden, da ihnen ja hier die erforderlichen Nährstoffe in hinreichender Menge zur Verfügung stehen, ist nicht weiter verwunderlich und bedarf daher keiner eingehenderen Erörterung.

Fassen wir unsere Auseinandersetzungen über das Schicksal der pathogenen Mikroorganismen in der Außenwelt nochmals kurz zusammen, so können wir also sagen, daß manche von ihnen, wie z. B. der Milzbrandbazillus, sich zweifellos daselbst zu vermehren imstande sind, daß jedoch die Mehrzahl der Krankheitserreger hierzu nicht die nötigen Bedingungen vorfindet, sich aber unter günstigen Umständen mehr oder weniger lange lebensfähig und virulent erhalten kann, während sicher ein großer Teil durch Austrocknung, Belichtung, durch Nahrungsmangel und durch die Konkurrenz saprophytischer Mikroben zugrunde geht.

Haltbarkeit im Wirtstier.

Von außerordentlicher Bedeutung für die Verbreitung gewisser infektiöser Erkrankungen, deren Erreger durch Insekten übertragen werden, ist schließlich die in letzter Zeit vollkommen sichergestellte Tatsache, daß sich diese Mikroorganismen in ihren tierischen Wirten oft überraschend lange zu halten vermögen. So hat die englische Pestkommission bei Versuchen über die Lebensdauer der Pestbazillen im Organismus der Flöhe noch nach 15 Tagen positive Resultate erhalten, und Klodnitzky und Jordansky konnten feststellen, daß die Krankheitserreger sich im Magen von Wanzen außerordentlich lebhaft zu vermehren imstande sind, und noch nach 3 Monaten infektionsfähig angetroffen werden können. Noch interessanter ist jedoch, daß nach Versuchen von Möllers Recurrenspirochäten durch Zecken, welche an erkrankten Tieren gesogen hatten, noch nach 1½ Jahren auf gesunde Tiere übertragen werden konnten. Ja, noch mehr, selbst die von infizierten Zecken abstammenden ersten und zweiten Generationen von jungen Zecken, welche selbst niemals Recurrensblut zu saugen Gelegenheit hatten, erwiesen sich als vollkommen infektionstüchtig und hatten somit ihre Infektiosität auf dem Wege der Vererbung erworben, eine Beobachtung, die abgesehen von ihrer großen epidemiologischen Wichtigkeit auch nicht geringes biologisches Interesse darbietet.

Über das letzte Glied des Kreislaufes der Infektionserreger, welches dieselben wieder mit einem empfänglichen tierischen oder menschlichen Organismus in Berührung bringt, können wir uns nunmehr ganz kurz fassen.

Infektionsmodus.

Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß durch alle Vorgänge, bei welchen Menschen oder Tiere mit dem spezifischen, keimhaltigen Materiale in Berührung kommen, die Gelegenheit für eine Infektion gegeben wird. Ganz allgemein wird man daher eine Übertragung der Infektionskrankheiten durch direkte oder indirekte Berührung, durch Nahrungs- und Genußmittel, durch Einatmung und durch Insektenstich unterscheiden können. In seiner Anwendung auf die einzelnen Infektionskrankheiten erfährt jedoch dieser Satz eine Reihe höchst wichtiger Einschränkungen, welche teils durch die Menge und Art der Ausscheidung der Mikroorganismen durch den kranken Körper, teils durch ihre Empfindlichkeit gegenüber den Schädlichkeiten der Außenwelt, teils endlich dadurch bestimmt werden, daß viele pathogene Keime nur dann zu einer Erkrankung Veranlassung geben können, wenn ihnen ganz bestimmte Infektionspforten offen stehen. So kann die Malaria wohl kaum anders als durch Insektenstich, die Tollwut kaum anders als durch den Biß wutkranker Tiere übertragen werden, vorausgesetzt, daß man von zufälligen Kuriositäten sowie von dem absichtlichen Laboratoriumsexperimente absieht. Ferner findet der Vibrio der Cholera asiatica oder der Typhusbazillus nur vom Magendarmtrakt aus, der Gonokokkus nur von der Urethralschleimhaut oder von der Conjunctiva, der Pneumokokkus fast nur von der Respirationsschleimhaut her seinen Eingang in die Gewebe, während wieder andere Mikroorganismen, wie z. B. der Pestbazillus oder die pyogenen Kokken an keine besondere Lokalität gebunden erscheinen und unter günstigen Umständen von jeder Körperstelle aus gefährlich werden können.

Aus dem Zusammenwirken aller dieser verschiedenartigen Faktoren resultiert für die mannigfaltigen, a priori denkbaren und möglichen Infektionswege der einzelnen pathogenen Mikroorganismen ein sehr verschiedener Grad von Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit, welcher der

ganzen Verbreitungsweise der betreffenden Infektionskrankheiten ihr charakteristisches Gepräge verleiht. Um dieselbe auch durch einen besonderen Namen zum Ausdruck zu bringen, hat man diejenigen infektiösen Krankheiten, bei welchen die direkte unmittelbare Übertragung von Kranken auf den Gesunden vorzuherrschen pflegt, als kontagiöse zusammengefaßt, und ihnen jene anderen Infektionen gegenübergestellt, bei welchen die Krankheitserreger nur ausnahmsweise diesen Weg nehmen, vielmehr in der Regel aus den umgebenden Medien, z. B. aus der Erde (Tetanus) stammen, wenn sie nicht, wie manche Eitererreger, auf der normalen Haut als Saprophyten vegetieren. Eine Beziehung der Erkrankung zu früheren Krankheitsfällen, wie bei den eigentlich kontagiösen Prozessen, ist bei dieser Gruppe der „ektogenen" Infektionen daher meist nicht nachweisbar. Im übrigen kann der Verbreitungsmodus infektiöser Erkrankungen zu verschiedenen Zeiten je nach den äußeren Umständen auch einen sehr wechselnden Charakter darbieten. So ist z. B. von großem Interesse, daß nach den epidemiologischen Beobachtungen GOTSCHLICHS die im Sommer in Ägypten auftretenden Pestepidemien sich ganz verschieden von den Winterepidemien gestalten, indem im Sommer Beulenpest, im Winter dagegen Lungenpest vorwiegt und demgemäß im ersteren Falle nur sehr geringe Kontagiosität besteht, während es im Winter auch dem besser Situierten, dem es leicht fällt, die Berührung mit infizierten Ratten, Kehricht usw. zu vermeiden, nicht immer gelingt, der Tröpfcheninfektion zu entgehen. Die Krankheit wirkt eben unter diesen Umständen so ansteckend, wie etwa die Influenza.

Kontagiöse Krankheiten.

Ektogene Infektion.

Es würde zu weit führen, wollten wir die einzelnen Krankheitserreger und die Eigentümlichkeiten ihrer Übertragung hier im Detail zu schildern versuchen. Es mag vielmehr genügen, diesbezüglich auf die beistehende tabellarische Zusammenstellung zu verweisen, welche, mit geringfügigen Abänderungen, dem ausführlichen Artikel von GOTSCHLICH in KOLLE-WASSERMANNS Handbuch der pathogenen Mikroorganismen entlehnt ist und in sehr übersichtlicher Weise die Infektionswege der wichtigsten menschlichen Infektionskrankheiten zur Anschauung bringt.

(S. Tabelle auf p. 18 und 19.)

Literatur.

PETRUSCHKY, Zentralbl. f. Bakt., 1898.
BIEDL und KRAUS, Zentralbl. f. die ges. Mediz., 1896; Arch. f. exper. Pathol., 1895; Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVI, 1897.
BASCH und WELEMINSKI, Jahrb. d. Kinderheilk., 1898.
CORNET, Zeitschr. f. Hyg., Bd. V, 1889.
GOTSCHLICH, Kolle-Wassermanns Handbuch, II. Ergänzungsbd.
FLÜGGE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX; ebenda LASCHTSCHENKO, HEYMANN, STICHER, BENINDE, 1899.
KIRSTEIN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIX, 1902.
BUCHNER, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XV, 1894.
RUHEMANN, Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therapie, Bd. I, 1898.

Infektionswege der wichtigsten

Infektionskrankheit	Unmittelbarer Kontakt mit den Kranken		Mittelbarer Kontakt (Umgebung des Kranken)	Infektion durch Trinkwasser
	a) manifeste Fälle	b) latente Fälle		
Tuberkulose	Wichtigster Infektionsmodus	Solange kein Auswurf, keine Gefahr	Taschentücher, Teppiche, Wohnung	—
Lepra	Wichtigster Modus	Primäraffekt in der Nase	Wahrscheinlich	—
Malaria	—	Wichtig! (Für Verbreitg. durch Mücken)	—	—
Cholera asiatica	Häufig; langsame Ausbreitung	Sehr wichtig!	Häufig; Wäsche, Kleider usw.	Wichtigster Modus
Typhus abdom.	Relativ selten	Wichtig! Bazillenträger!	Häufig; Tonnen- und Grubeninhalt	Häufig
Paratyphus	Relativ selten	Wichtig	Häufig	Häufig
Weilsche Krankheit	Vorkommend	—	Vorkommend	Wichtigst. Mod. (auch beim Baden)
Dysenterie	Häufig	Wahrscheinlich Bazillenträger	Vorkommend	Wichtigster Modus
Meningitis cerebrospinalis	Wichtigster Modus	Wichtig Bazillenträger	Taschentücher!	—
Diphtherie	Wichtigster Modus	Wichtig Bazillenträger	Häufig. Bettzeug, Wäsche, Spielzeug, Wohnung	—
Pneumonie	Möglich	Wichtig?	Seltener	—
Influenza, Keuchhusten	Einziger Modus	Rekonvaleszenten	?	—
Typhus recurrens	Einziger Modus	—	?	—
Masern, Scharlach, Pocken	Wichtigster Modus	Wichtig	Häufig. Tenazität in der Wohnung	—
Trachom	Wichtigster Modus	Wichtig im Beginn der Fälle	Taschentücher, Handtücher	—
Gonorrhoe	Wichtigster Modus	Chron. Gonorrhoe	Sehr selten	—
Syphilis	Wichtigster Modus	Wichtig	Glasbläser!	—
Wundinfektionskrankheiten (Puerperalfieber)	Häufig	Infektion durch latente Keime	Häufig. Wäsche, Verbandszeug, Hebammen	—
Pest	Pestpneumonie	Latente Pneumonie u. Rekonvalesz.	Wicht. Modus. Wohng., Wäsche, Kleider. Durch Verm. der Ratten	—
Tetanus, Malignes Ödem	—	—	—	—
Milzbrand	Vorkommend	—	Vorkommend	—
Lyssa	—	—	—	—
Rotz	Vorkommend	—	Vorkommend	—

menschlichen Infektionskrankheiten.

Infektion durch Nahrungsmittel	Luftinfektion		Infektion durch Boden	Übertragung durch Tiere	
	a) Stäubchen	b) Tröpfchen		a) infizierte	b) gesunde (Zwischenträger)
? Milch, Butter	Häufig	Wichtigster Modus	Durch aufgewirbelten Staub	? Rindertuberkulose	Fliegen
—	Unwahrscheinlich	?	—	—	Fliegen ?
—	—	—	indirekt: Sümpfe mit Mosquitos	Mücke	—
Häufig	—	?	Kein Einfluß	—	Fliegen
Häufig. Gemüse. Früchte, Milch	?	?	Aufgraben von infiziert. Bodenstaub	—	Fliegen Flöhe ? Wanzen ?
Häufig Fleisch! Wurst.	—	—	?	Fleisch kranker Tiere	Fliegen
Vorkommend	?	?	?	Wasserinfekt. von Hühnerepizootie	?
Vorkommend	—	?	?	Katzen ? (bei Amöbendysenterie)	Fliegen
—	Aufgewirbelt. Bodenstaub	Wichtig	Aufgewirbelt. Staub	—	Fliegen ?
Milch	?	Bei starkem Husten	—	—	Fliegen ?
—	—	Wichtigster Modus	—	Papageien!	—
—	Influenza — Keuchhusten ?	Wichtigster Modus	—	—	—
—	—	—	—	—	Stechende Insekten
—	Typ. Modus. Staub, Hautschuppen	Katarrhal. Sekrete	—	—	—
—	Möglich ?	—	—	—	Fliegen
—	—	—	—	—	Fliegen ?
—	—	—	—	—	—
Streptokokkenenteritis durch Milch	Häufig	Wichtig	—	—	—
—	—	Bei Pestpneumonie	Infizierter Fußboden der Wohnung	Ratten, Mäuse Wichtig!	Fliegen ? Flöhe
—	—	—	Verunreinig. von Wunden	—	—
Fleisch milzbrandiger Tiere	Hadernkrankheit	—	Bodenstaub	Typischer Modus	Fliegen
—	—	—	—	Typischer Modus	—
—	—	—	—	Typ. Modus	—

III. Die Bakteriengifte.

Obwohl die Haut und die meisten Schleimhäute, besonders diejenigen des Verdauungstraktes, im beständigen innigen Kontakt mit den zahllosen Mikroorganismen stehen, welche als harmlose Schmarotzer in den Se- und Exkreten vegetieren, finden sich die inneren Organe gesunder Menschen und Tiere dennoch fast stets vollkommen keimfrei. Daraus geht hervor, daß diese saprophytischen Mikroben entweder überhaupt nicht die Fähigkeit besitzen, die sich ihnen entgegenstellende Schranke der Deckepithelien zu durchbrechen oder daß sie wenigstens im Falle des Eindringens in die Säfte und Gewebe sofort den Abwehrvorrichtungen des Organismus zum Opfer fallen, welche wir in einer der folgenden Vorlesungen noch näher kennen zu lernen haben werden. Demgegenüber sind nun aber die pathogenen Mikroorganismen gerade durch die Fähigkeit charakterisiert, im Blut und in den Geweben zu vegetieren und diesen Schutzvorrichtungen des Organismus Widerstand zu leisten.

Die erste Vorbedingung dafür, daß sich Mikroorganismen überhaupt im Innern des Tierkörpers entwickeln und vermehren können, ist natürlich die, daß sie sich den daselbst herrschenden Verhältnissen der Temperatur, des osmotischen Druckes, der Sauerstoffspannung usw. anzupassen vermögen. Daneben müssen aber den pathogenen Keimen noch eine Reihe anderer Eigenschaften zukommen, welche mit ihren krankheitserregenden Wirkungen in innigem Zusammenhang stehen und sie von den unschädlichen Saprophyten wesentlich unterscheiden. Denn die bloße Anwesenheit derselben in den Säften und Geweben reicht unmöglich dazu aus, die mannigfaltigen Krankheitssymptome zu erklären, die wir bei den verschiedenen Infektionskrankheiten beobachten. In der Tat, würden die in den Geweben parasitierenden Mikroben lediglich mechanisch, also als Fremdkörper wirken, dann müßten alle Infektionskrankheiten im Wesen dasselbe Gepräge zeigen und könnten nur nach der Menge der vorhandenen Keime und nach dem hauptsächlichsten Orte ihrer Ansiedelung geringfügige Differenzen aufweisen. So kolossale Unterschiede, wie sie z. B. zwischen den wohlausgeprägten Krankheitsbildern des Tetanus, der pyämischen und septikämischen Prozesse, der Diphtherie usw. bestehen, wären jedoch nach dieser Auffassung undenkbar und völlig unerklärlich.

Mechanische Wirkung der Bakterien.

Ist also die bloße Fremdkörperwirkung der Mikroorganismen zweifellos nicht die einzige Ursache der verschiedenartigen lokalen und allgemeinen Erscheinungen, welche manche Infektionskrankheiten charakterisieren, so kann andererseits doch nicht geleugnet werden, daß auch auf rein mechanischem Wege schwere Funktionsstörungen durch die

pathogenen Keime ausgelöst werden können. Wegen ihrer meist außerordentlichen Kleinheit wird dies allerdings nur dann möglich sein, wenn dieselben nicht isoliert und vereinzelt, sondern in dichten kolonienartigen Haufen und Ballen auftreten.

So kann es kaum zweifelhaft sein, daß die dichtgedrängten Plasmodienmassen, welche in schweren Fällen tropischer Malaria die Kapillaren ganzer Gefäßbezirke des Gehirns vollkommen verstopfen und aus der Zirkulation ausschalten, oder die geflechtartig verfilzten Pfröpfe von Milzbrandbazillen, die sich in den Gefäßen mancher lebenswichtiger Organe ansammeln, an dem Zustandekommen des schweren Krankheitsbildes wesentlich mit beteiligt sind. Andererseits bilden aber derartige Vorkommnisse doch nur eine nicht gerade häufige Ausnahme von der Regel, und wenn wir z. B. sehen, daß Diphtheriebazillen, die auf der gewiß nicht besonders lebenswichtigen Schleimhaut des Rachens und weichen Gaumens wuchern, ohne tiefer in die Gewebe oder gar in das Blut einzudringen, trotzdem so bedrohliche Allgemeinerscheinungen hervorzurufen imstande sind, ja sogar, nach vollkommener Abheilung der lokalen Affektion, noch Lähmungszustände gewisser Nerven hinterlassen können, welche niemals direkt von den Mikroorganismen befallen waren, so drängt sich uns von selbst die Schlußfolgerung auf, daß bei der I n f e k t i o n a n d e r s g e a r t e t e u n d z w a r c h e m i s c h e W i r k u n g e n n e b e n d e n e r w ä h n t e n r e i n m e c h a n i s c h e n S t ö r u n g e n e i n e H a u p t r o l l e s p i e l e n m ü s s e n.

Chemische Wirkungen der Bakterien.

Diese Störungen des normalen Gewebschemismus kann man sich nun in verschiedener Weise vorstellen. Indem man die Wirkungsweise der Mikroorganismen mit derjenigen höherstehender Parasiten, etwa der Eingeweidewürmer, in Analogie setzte, dachte man vielfach früher an die Möglichkeit, daß sich die infektiösen Krankheitserscheinungen durch eine Entziehung wichtiger Nahrungsstoffe oder des zum Leben notwendigen Gewebssauerstoffes erklären könnten, welche von den pathogenen Keimen für ihr eigenes Wachstum und für ihre Vermehrung aufgebraucht würden. Wenn sich auch die Tatsache nicht ableugnen läßt, daß die Mikroorganismen, die ins Innere von Geweben eingedrungen sind oder in den Säften zirkulieren, tatsächlich von Bestandteilen derselben leben und auf Kosten derselben atmen und assimilieren, so lehrt doch andererseits eine einfache Betrachtung, daß der hierdurch gesetzte Verlust an Nahrungsstoffen absolut nicht ins Gewicht fällt. Man braucht nur wieder an das bereits einmal erwähnte Beispiel der Diphtherie zu denken oder sich zu erinnern, daß beim Tetanus nur eine äußerst spärliche lokale Vermehrung der Keime stattfindet, um sofort einzusehen, daß von einer Nahrungsentziehung durch dieselben auch nicht im entferntesten die Rede sein kann; ganz abgesehen davon, daß eine solche niemals zu derartigen Krankheitserscheinungen Veranlassung geben könnte, wie wir sie bei Diphtherie oder Tetanus beobachten. Übrigens ist man ja auch für die höher organisierten Parasiten des Tierkörpers in der letzten Zeit immer mehr zu der Erkenntnis gelangt, daß sie neben der Stoffentziehung noch über ein anderes Mittel verfügen, um den Organismus zu schädigen. D i e s e s M i t t e l, d a s a u c h d e n p a t h o g e n e n M i k r o o r g a n i s m e n i n h e r v o r r a g e n d e m M a ß e z u G e b o t e s t e h t, i s t d i e P r o d u k t i o n g i f t i g e r S u b s t a n z e n.

Nahrungsentziehung.

Giftwirkung.

Es ist klar, daß alle jene Krankheitserreger, welche trotz streng lokalisiert bleibender Ansiedlung entweder allgemeine Krankheitserscheinungen wie Fieber oder Temperaturabfall erzeugen oder gar in ent-

fernten Organen Reizzustände, Degenerationen oder andere Störungen hervorrufen, solche Wirkungen nur durch Vermittlung löslicher Gifte zu erzielen vermögen, welche von dem Orte ihrer Produktion aus in den Kreislauf gelangen und mit dem Blute oder auf anderem Wege den giftempfindlichen Organen zugeführt werden. Daneben zeigen aber auch viele rein lokale Krankheitserscheinungen, wie Entzündungen, Eiterungen, Nekrosen usw., unzweifelhaft toxischen Charakter, und man hat sich daher schon frühzeitig veranlaßt gesehen, der Frage der Bakteriengifte näher zu treten, die einzelnen Giftstoffe nach Möglichkeit zu isolieren und ihre toxikologischen Eigenschaften zu studieren.

Nachweis der Bakteriengifte. Bevor wir jedoch die einzelnen Arten von Bakteriengiften näher kennen zu lernen und zu charakterisieren versuchen, müssen wir zunächst eine etwas allgemeinere Betrachtung darüber vorausschicken, wie man bei dem Nachweis derartiger giftiger Produkte vorzugehen hat, welchen experimentellen Schwierigkeiten man hierbei begegnen kann und vor welchen Fehlerquellen und irrtümlichen Deutungen man sich zu hüten hat.

Auf den ersten Blick hin hat es den Anschein, als ob nichts leichter und einfacher sein könnte, als die Anwesenheit von Giften in irgend einer Bakterienkultur nachzuweisen. In der Tat braucht man in vielen Fällen nur den Einfluß der in der Kultur vorhandenen lebenden Mikroorganismen durch vorsichtige Abtötung — etwa durch Erwärmen auf 55—60° oder noch besser durch Einwirkung von Chloroform- oder Ätherdämpfen — auszuschalten, dann die auf ihre Sterilität geprüfte Flüssigkeit den Versuchstieren in entsprechender Weise beizubringen und abzuwarten, ob dieselben unter den gleichen Symptomen erkranken bezw. zugrunde gehen, welche für die Infektion mit den lebenden Mikroben charakteristisch sind. Ist dies der Fall, dann ist natürlich der toxische Charakter der betreffenden Infektionskrankheit so gut wie erwiesen. Da, wo die Krankheitserscheinungen so prägnante und auffällige sind, wie z. B. beim Tetanus, wird es gewiß nicht schwer fallen, auf Grund obiger Vorschrift zu einem klaren Ergebnis zu gelangen. Tatsächlich ist das gesamte Bild des experimentellen Tetanus, etwa bei der Maus, ein so charakteristisches, die zuerst eintretende Starre der der Impfstelle (Schwanzwurzel) benachbarten hinteren Extremität, die Rigidität des Schwanzes, das allmähliche Übergreifen der Erkrankung auf die Extremität der anderen Seite und schließlich auf die Vorderbeine, die krampfartigen Erschütterungen und Paroxysmen, die auf den geringsten äußeren Reiz hin erfolgen so typisch, daß eine Verwechselung für jemanden, der dieses Bild auch nur einmal gesehen hat, vollkommen ausgeschlossen erscheint.

Andere pathogene Mikroorganismen rufen zwar keine so augenfälligen Krankheitserscheinungen hervor, lassen sich aber doch, wie der Diphtheriebazillus, durch die an der Infektionsstelle eintretenden Infiltrationen und Nekrosen, sowie durch den typischen Sektionsbefund — intensive Rötung der Nebennieren, seröse Ergüsse in Pleura oder Perikardialhöhe usw. — genügend charakterisieren. Auch in diesem Falle wird es also nicht schwer halten, sich von der qualitativen Identität der durch die lebenden und abgetöteten Kulturen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen zu überzeugen.

Es gibt nun aber eine Reihe von septikämischen und anderen Erkrankungen, welche weder durch besonders eigenartige klinische Erscheinungen noch durch einen typischen und eindeutigen Sektionsbefund

ausgezeichnet sind, und dann kann es mitunter nicht leicht sein, die Beteiligung giftiger Bakterienprodukte an der pathogenen Wirkung der Erreger mit Sicherheit nachzuweisen. Nicht etwa, als ob die Anwesenheit toxisch wirkender Substanzen in den verwendeten Kulturen überhaupt zweifelhaft sein könnte. Darüber gibt natürlich das Experiment ohne weiteres klaren Aufschluß. Es sind jedoch in allen Bakterienkulturen, auch in denen harmloser Saprophyten, neben den eigentlich so zu nennenden spezifischen Bakteriengiften noch viele andere Substanzen, wie Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen, Spaltungsprodukte und Abbauprodukte der Nahrungsstoffe usw., vorhanden, welche in geeigneter Menge Tiere ebenfalls krank zu machen und sogar zu töten imstande sind, obwohl sie unter natürlichen Verhältnissen im tierischen Organismus, niemals in solcher Menge entstehen, daß sie irgendwie für die Erklärung der Krankheitssymptome in Betracht kämen. Derartige Substanzen, zu welchen z. B. eine Reihe von giftigen Phenolen und anderen aromatischen Verbindungen gehören, sind natürlich für denjenigen, welcher die chemischen Leistungen der Mikroorganismen zu studieren beabsichtigt, von großem Interesse; bei der Ermittelung der Giftwirkungen jedoch, die im Verlaufe der Infektionskrankheiten zustande kommen, wirken diese Stoffe in hohem Maße störend und irreführend, und es gelingt nur durch eine genaue Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse, solche Fehlerquellen auszuschalten. Insbesondere wird man vermeiden müssen, den tierischen Organismus mit allzugroßen Mengen der Kulturflüssigkeit zu überschwemmen und wird trachten müssen, dadurch, daß die zu injizierenden Quantitäten möglichst klein gewählt werden, den störenden Einfluß giftiger Nebenprodukte möglichst zu eliminieren. Da diese letzteren sich meist in alten Kulturen relativ reichlicher anhäufen, wird man, soweit angängig, mit möglichst jungen Kulturflüssigkeiten arbeiten, eventuell auch in gleicher Weise behandelte Kulturen nichtpathogener Arten mit zum Vergleich heranziehen. Andererseits gehen aber viele Bakteriengifte, besonders intrazelluläre, erst bei längerer Digestion der Kulturen mit dem Zerfall der Zelleiber in die Flüssigkeit über, so daß die Ausbeute oft erst nach Wochen eine beträchtliche wird. Wie man sieht, erfordert also in solchen Fällen der Nachweis der Bakteriengifte nicht nur große Erfahrung und Umsicht, sondern auch ein gewisses wissenschaftliches Taktgefühl, und es ist daher nicht zu verwundern, daß in dieser Richtung manchmal recht ausgiebig gesündigt wurde. Der beste Beweis dafür sind die unzähligen Entdeckungen bakterieller Giftstoffe, die nachträglich niemals von Nachuntersuchern mehr aufgefunden werden konnten und ebenso schnell wieder in Vergessenheit gerieten, wie sie aufgetaucht waren.

Ist es nun auf dem geschilderten Wege gelungen, die Giftigkeit einer Bakterienkultur sicher nachzuweisen, dann kann man darangehen, das Studium dieser Gifte weiter zu vertiefen und zunächst durch Filtrationsversuche zu eruieren, ob die Gifte an die Leibessubstanz der Bakterien gebunden sind oder sich in der Flüssigkeit gelöst befinden, dann aber durch verschiedene chemische Trennungsmethoden, Fällungen, Extraktionen usw. die giftigen Substanzen so weit es geht zu reinigen und zu isolieren versuchen.

Wie nun aber, wenn diese Versuche kein positives Resultat ergeben und sich die zu studierende Bakterienkultur in entsprechenden Mengen nicht toxischer erweist, als die von unschädlichen Saprophyten?

Ist dann der toxische Charakter der betreffenden Infektionssymptome in Frage gestellt? Gewiß nicht. Auch hier sind natürlich nur positive Ergebnisse beweisend, negative lassen eine ganze Reihe von Deutungen und Möglichkeiten zu, von denen nur einige hier kurz gestreift werden mögen. Zunächst ist es denkbar, daß die spezifischen Giftstoffe zwar von den Mikroorganismen in den künstlichen Kulturen gebildet werden, aber so rasch der weiteren Zersetzung unterliegen, daß sie sich dem direkten Nachweis entziehen. Im tierischen Organismus hingegen könnten dieselben durch die Diffusion und Säftezirkulation rasch genug vom Orte ihrer Entstehung fortgeschafft werden, um vor dem weiteren Abbau und dadurch vor ihrer Entgiftung bewahrt zu bleiben. Oder es können die gewöhnlichen, zur Bakterienzüchtung verwendeten Nährböden für die Giftproduktion ungeeignet sein; dann wird man unter Umständen durch Variation ihrer Zusammensetzung, durch Hinzufügen oder Weglassen gewisser Stoffe, durch Änderung des Alkaleszenzgrades, noch zu einem Resultat kommen können. Endlich ist die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß manche Mikroorganismen ihre Gifte überhaupt nur unter den allergünstigsten Bedingungen, nämlich dann, wenn sie mit den lebenden tierischen Geweben und den Gewebssäften in Berührung sind, zu bilden vermögen; in diesem Falle werden natürlich alle Versuche, die Existenz von Giften in vitro nachzuweisen, notwendig fehlschlagen müssen. So scheint es sich unter anderem bei dem Milzbrandbazillus zu verhalten. Obwohl nämlich wenige Mikroorganismen in dieser Hinsicht so genau untersucht worden sind, wie gerade der Bacillus anthracis, und obwohl manche der schweren Erscheinungen bei der Milzbranderkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit auf toxische Ursachen hindeuten, sind doch lange Zeit mit Hilfe aller unserer bekannten und gebräuchlichen Untersuchungsmethoden weder intrazelluläre, noch extrazelluläre Giftstoffe in den Kulturen zu entdecken gewesen. Aber auch der Versuch, eventuell nur im Tierkörper entstehende Giftstoffe direkt in den Organen an Anthrax verendeter Tiere nachzuweisen, schlug vollkommen fehl, so daß CONRADI sogar dafür plädiert, „daß der Milzbrand überhaupt keine giftigen Substanzen im Tierkörper erzeugt“. Allerdings muß demgegenüber betont werden, daß eine chemische Bindung der Gifte an gewisse Organe im Sinne der noch eingehend zu besprechenden EHRLICHschen Theorie wohl geeignet wäre, den Nachweis derselben zu erschweren oder ganz unmöglich zu machen, abgesehen davon, daß die Extraktionsmethoden, welche zur Isolierung der Giftstoffe aus den Geweben verwendet wurden und bei welchen Alkohol oder konzentrierte Salzlösungen eine wichtige Rolle spielen, für labile Substanzen denn doch nicht als indifferent betrachtet werden können. Wie dem auch sei, jedenfalls geht aus unseren bisherigen Ausführungen hervor, daß das Studium der Bakteriengifte unter Umständen auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen kann, und man wird es daher begreiflich finden, wenn unsere Kenntnisse über dieselben in manchen Punkten noch recht lückenhaft geblieben sind.

Einteilung der Bakteriengifte.

Daher ist auch eine rationelle, d. h. auf chemischen und toxikologischen Prinzipien basierende Einteilung der bisher bekannt gewordenen giftigen Bakterienprodukte derzeit noch nicht möglich. Vorläufig kann man dieselben, wie bereits mehrfach angedeutet wurde, trennen in intrazelluläre und extrazelluläre; die letzteren, welche also nicht an die Bakterienleiber gebunden bleiben, sondern in die Kulturflüssigkeit übergehen, könnte man weiter einteilen in solche Stoffe,

die nach Art von Sekreten abgesondert werden und daher gewissermaßen das charakteristische Gepräge der betreffenden Bakterienindividualität an sich tragen, und in solche, welche als Spaltungs- und Abbauprodukte der den Mikroben dargebotenen Nährstoffe anzusehen sind und daher hauptsächlich durch die chemische Konstitution dieser letzteren bestimmt werden. Zu der ersterwähnten Gruppe der intrazellulären Gifte gehören unter anderem die Bakterienproteine. Die zweite Gruppe, die der spezifischen extrazellulären Produkte, wird hauptsächlich durch die echten Toxine repräsentiert; in die dritte Gruppe gehören die sog. Ptomaine. Da diese letzteren die einzigen bakteriellen Giftstoffe darstellen, deren chemische Zusammensetzung uns bekannt ist und da sie es waren, mit welchen sich die bakteriologische Forschung zuerst eingehender beschäftigt hat, wollen wir mit ihrer Besprechung beginnen.

Ptomaine.

Die mannigfaltigen erfolgreichen Versuche mit faulenden, zersetzten Flüssigkeiten bei den Versuchstieren schwere Krankheitserscheinungen hervorzurufen, besonders aber die mancherorts beobachteten Vergiftungsfälle bei Menschen, welche verdorbene Nahrungsmittel genossen hatten, hatten seit langem die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Fäulnisgifte gelenkt. Eingehende systematische Untersuchungen über dieselben verdanken wir jedoch erst Brieger, welchem es gelang, eine Reihe basischer, alkaloidähnlicher Substanzen aus faulendem Fleisch von Säugetieren und Fischen, sowie aus menschlichen Kadaverteilen zu isolieren und ihre chemische Konstitution zu ermitteln. Die Mehrzahl dieser Ptomaine, die sich in der beistehenden Zusammenstellung aufgeführt finden, gehört zu der Gruppe der Amine und Diamine, charakterisiert sich also durch ihre Zusammensetzung bereits als Derivat der faulenden Eiweißkörper; andere, wie das Neurin, Neuridin, Muscarin, Mydatoxin, erscheinen als Zersetzungsprodukte der Lezithine resp. der lezithinhaltigen Protagone. Bemerkenswerterweise war nun aber nur ein recht kleiner Anteil dieser chemisch faßbaren Ptomaine durch giftige Eigenschaften ausgezeichnet. Stärkere toxische Wirkungen kamen nämlich nur dem Äthylendiamin, dem Neurin, Mydatoxin, Methylguanidin und dem bekanntlich auch in den giftigen Fliegenschwämmen enthaltenen Muscarin zu.[1])

Ptomaine isoliert von Brieger aus:

Fischfleisch	Rindfleisch	menschlichen Leichenteilen	Miesmuscheln
Cadaverin	Neurin	Cholin	Mytilotoxin
Putreszin	Neuridin	Neuridin	Betain
Methylamin	Mydatoxin	Cadaverin	Cadaverin
Dimethylamin	Methylguanidin	Putreszin	Putreszin
Trimethylamin		Saprin	Trimethylamin
Diäthylamin		Trimethylamin	
Äthylendiamin*)		Mydalein	
Neuridin		Mydin	
Muscarin			
Gadinin			

*) Die giftigen Ptomaine sind gesperrt gedruckt.

So interessant und biologisch wichtig diese Befunde Briegers waren, so brachten sie doch für die uns interessierende Frage nach den

[1]) Neuerdings hat Faust eine äußerst giftige Vorstufe des Cadaverins, das Sepsin, aus faulender Hefe isoliert.

Giften pathogener Mikroorganismen wenig oder gar keinen Aufschluß. BRIEGER ging daher sofort an die weitere Aufgabe, seine bei dem Studium der Fäulnisgifte ausgearbeiteten und bewährten Methoden auch auf die Isolierung der Toxine pathogener Arten anzuwenden. Leider nicht mit dem gleichen Erfolge.

In Reinkulturen des Typhusbazillus konnte zwar BRIEGER ein sehr kräftiges Gift auffinden, das bei Meerschweinchen zunächst Speichelfluß und frequenter werdende Atmung hervorrief. Später verloren die Tiere die Herrschaft über ihre Extremitäten- und Rumpfmuskeln, ohne daß jedoch eine eigentliche Paralyse dieser Muskelgruppen bestand, und fielen hilflos auf die Seite; nach und nach nahm die Herzfrequenz und die Atmung ab und nach 24—48 Stunden trat der Tod ein. Während des ganzen Verlaufes dieser Erscheinungen entleerten die Tiere reichliche Stuhlgänge von diarrhoischer Beschaffenheit. An eine ursächliche Beteiligung dieses Giftes an den klinischen Erscheinungen des Typhus abdominalis konnte jedoch wohl schon deshalb nicht gedacht werden, weil die Ausbeute auch nach vierwöchentlichem Verweilen der Kulturen im Brutofen nur eine äußerst geringe war und manchmal überhaupt ganz ausblieb.

Ebensowenig kann die von BRIEGER aus Tetanuskulturen isolierte und mit dem Namen Tetanin belegte basische Substanz als Erreger der typischen tetanischen Krampfanfälle angesehen werden, obwohl dieselbe bei Mäusen, Fröschen und Meerschweinchen tonische und klonische Krämpfe hervorzurufen vermochte. Schon die bedeutend kürzere Inkubationsdauer und der bei weitem raschere Verlauf gegenüber der Wirkung des eigentlichen Tetanustoxins sprechen entschieden gegen diese Annahme. Da überdies BRIEGER selbst hervorhob, nicht mit Reinkulturen des Tetanusbazillus gearbeitet zu haben, so verlieren seine Befunde von vornherein jede zwingende Beweiskraft.

Wir wollen nicht näher auf die übrigen, nach BRIEGERS Methoden isolierten Basen, die man aus den verschiedensten Bakterienkulturen gewonnen hat, eingehen, denn dieselben haben zumeist heute doch nur mehr historisches Interesse. Trotz größter Exaktheit der Methoden und unendlicher aufgewendeter Mühe haben sich auf diesem Wege keine Substanzen auffinden lassen, welche wir mit Sicherheit für die Intoxikationserscheinungen verantwortlich machen könnten, die im Gefolge von Infektionen aufzutreten pflegen. Die Ursache dieses Mißerfolges lag offenbar in der allzu spezialisierten Fragestellung, die nicht darauf ausging, zunächst festzustellen, an welche Art Substanzen die Giftwirkung der pathogenen Bakterien überhaupt gebunden ist, sondern gleich nach giftigen alkaloidartigen Substanzen fahndete. — Aber auch andere Zersetzungsprodukte der den Mikroorganismen dargebotenen Nahrungsstoffe, wie Fettsäuren, aromatische Säuren, oder noch niedriger stehende Produkte, die von einigen Autoren als Erreger schwerer Vergiftungserscheinungen bezichtigt worden waren, wie z. B. die Nitrite, die bei dem Choleraanfall eine wichtige Rolle spielen sollten, können heute nicht mehr als solche anerkannt werden, so daß also im Grunde genommen diese Kategorie von Bakteriengiften, die man damals als die einzige kannte, nunmehr ihren Inhalt vollkommen verloren hat.

Intrazelluläre Gifte.

Der erste, welcher, nach bald in Vergessenheit geratenen Untersuchungen von NENCKI, die Aufmerksamkeit in ausgedehntem Maße auf die intrabakteriellen Giftstoffe gelenkt hat, war BUCHNER. BUCHNER hatte nämlich, wie schon andere Forscher vor ihm, gefunden, daß steri-

lisierte Kulturen des FRIEDLÄNDERschen Pneumobazillus schon in geringen Mengen beim Kaninchen und Meerschweinchen eine aseptische, keimfreie Eiterung hervorzurufen vermögen und konnte diese Tatsache im weiteren Verlauf seiner Forschungen noch für eine große Anzahl anderer Bakterienarten — es seien von denselben nur hervorgehoben: Staphylokokkus, Sarcina aurantiaca, Bac. prodigiosus, cyanogenus, megatherium, ramosus, subtilis, coli communis, acidi lactici, anthracis, Proteus vulgaris, Vibrio Finkler-Prior, Kieler Wasserbazillus — bestätigen. Daß die eitererregende Wirkung dieser Mikrobenkulturen — es wurden stets Agarkulturen verwendet, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren — nicht an die Flüssigkeit gebunden ist, sondern an den Bakterienleibern haftet, war nicht schwer zu beweisen. Wurde nämlich der dicke Bodensatz, der sich in diesen Bakterienemulsionen nach längerem Stehen durch Niedersinken der Mikroben bildet, von der klaren überstehenden Flüssigkeit getrennt und beide Fraktionen gesondert injiziert, so zeigte nur der bazillenhaltige Teil eine pyogene Wirkung, während die Einspritzung der Flüssigkeit reaktionslos vertragen wurde. Diese pyogenen Substanzen der Bakterienleiber sind nun durch eine hochgradige Beständigkeit gegenüber den verschiedensten chemischen Eingriffen ausgezeichnet. Noch nach einstündiger Erhitzung auf 120° war ihre eitererregende Wirksamkeit nicht erloschen, und es war daher verhältnismäßig leicht, dieselben bis zu einem gewissen Grade zu reinigen und zu isolieren. Durch langanhaltende Digestion der Bazillen mit schwacher Kalilauge auf dem kochenden Wasserbade wurde ein beträchtlicher Teil des Inhaltes in Lösung gebracht; durch vorsichtige Ansäuerung entstand in dieser Flüssigkeit ein voluminöser Niederschlag, der, abfiltriert und wieder gelöst, alle Eigenschaften der Eiweißkörper darbot und daher von BUCHNER als Bakterienprotein bezeichnet wurde. Die Ursache der pyogenen Wirkung dieser Bakterienproteine sah BUCHNER in ihren hervorragenden chemotaktischen Eigenschaften. Wurden nämlich Lösungen dieser Stoffe nach einer von PFEFFER angegebenen Methode in spindelförmige Kapillarröhrchen eingeschlossen, sterilisiert und unter aseptischen Kautelen unter die Rückenhaut von Kaninchen gebracht, so fanden sich 2—3 Tage, nachdem die Spitzen der Kapillaren abgebrochen worden waren, mehrere Millimeter starke Pfröpfe fibrinösen Eiters in denselben angesammelt. Einige der chemotaktisch wirksamen Bakterienproteine besaßen außerdem die Fähigkeit, eine allgemeine Leukozytose hervorzurufen, eine Erscheinung, die ja auch bei vielen spontanen eitrigen Prozessen zu beobachten ist. Auf Grund dieser seiner Versuche kam daher BUCHNER zu der Auffassung, daß bei den natürlichen Eiterungsprozessen nicht die lebenden Mikroorganismen die Hauptrolle spielen, sondern im Gegenteil die Bakterienleichen, die von den Säften des tierischen Körpers aufgelöst werden und hierbei ihren chemotaktisch wirkenden Inhalt in Freiheit setzen, der die weißen Blutkörperchen anlockt und dadurch zur Eiteransammlung Veranlassung gibt. Befremdend an dieser Theorie der Eiterung könnte nun vielleicht der eine Umstand wirken, daß die eitererregenden Proteine im Reiche der Bakterien so weite Verbreitung besitzen und sich auch bei Mikroorganismen vorfinden, die niemals im tierischen oder menschlichen Organismus vorkommen und daher auch niemals als Erreger von Entzündungen und Eiterungen angetroffen wurden. Dieser scheinbare Widerspruch löst sich aber in einfachster Weise durch die Bemerkung, daß natürlich nur solche Mikroben spontane Eiterungen

Bakterienproteine.

Chemotaktische Wirkung.

zu erzeugen imstande sind, welche sich in den Geweben zu vermehren vermögen. Denn nur in diesem Falle werden diejenigen Mengen von Proteinen gebildet und freigemacht, welche zur Auslösung der entzündlichen Reaktion notwendig sind, während die Saprophyten trotz ihres pyogenen Inhalts einfach deshalb nicht als Eitererreger in Betracht kommen, weil sie unter natürlichen Verhältnissen niemals in genügender Quantität in die Gewebe gelangen. Mit BUCHNERS Anschauung über die universelle Verbreitung der pyogenen Proteine stimmt auch die bekannte Tatsache überein, daß pathogene Mikroorganismen, die sonst nicht zu den Eitererregern gehören, etwa die septikämieerzeugenden Bazillen der Hühnercholera, im weniger virulenten Zustande oder bei weniger empfänglichen Tieren (Meerschweinchen, Schafen, Pferden) nur Lokalaffektionen, eitrige Infiltrationen, Abszesse und dergleichen hervorrufen, ein Beweis dafür, daß sie also neben sonstigen Giftstoffen offenbar auch die chemotaktischen Bakterienproteine enthalten.

Tuberkulin. Bemerkenswert ist, daß auch das ältere KOCHsche Tuberkulin, das bekanntlich durch einstündiges Erhitzen der 4 Wochen alten Bouillonkulturen, Einengen im Vakuum und nachträgliche Filtration von den abgetöteten Bakterienleibern dargestellt wird, zum Teil aus Proteinen des Tuberkelbazillus besteht. Da nun alle Bakterienproteine untereinander, wie wir gesehen haben, große Ähnlichkeiten aufweisen, so lag die Idee nahe, zu untersuchen, ob nicht auch die typische Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus — also die Erzeugung von Fieber und lokalen entzündlichen Reaktionen — bei anderen Bakterienproteinen zu beobachten sei. In der Tat konnten nun RÖMER und nach ihm BUCHNER konstatieren, daß tuberkulöse Meerschweinchen in Leber und Milz genau dieselben Veränderungen zeigen, gleichgültig, ob ihnen die Proteine des Tuberkelbazillus oder etwa des Bac. pneumoniae eingespritzt wurden: hämorrhagieähnliche braunrote Flecke in der nächsten Umgebung der tuberkulösen Herde, welche die weißgraulichen Tuberkelknoten oft wie breite Ringe umgaben und an Schnittpräparaten durch eine kolossale Erweiterung und Anschoppung der Kapillaren mit roten Blutkörperchen bedingt erschienen. Auch erwiesen sich die tuberkulösen Tiere der Einspritzung anderer proteinhaltiger Extrakte gegenüber in gleicher Weise (wenn auch nicht in gleichem Grade) empfindlich wie der Einspritzung des Tuberkulins gegenüber und gingen, bei passend gewählter Dosis, wie tuberkulinisierte Tiere innerhalb weniger Stunden zu Grunde. BUCHNER sah daher, im Gegensatz zu KOCH, in der Tuberkulinreaktion nicht eine spezifische, nur den Leibessubstanzen des Tuberkelbazillus zukommende Wirkung, sondern eine ganz allgemeine Proteinreaktion, wenn er auch zugab, daß daneben dem Tuberkulin doch gewisse Eigenschaften anhaften, welche den anderen Bakterienextrakten fehlen und also für dasselbe charakteristisch sind. Ähnliches gilt für das von NOCARD aus Kulturen des Rotzbazillus dargestellte Mallein. Es muß jedoch demgegenüber betont werden, daß nach KASPAREK, FEISTMANTEL u. a. die Fieberkurve nach Proteininjektionen von der Tuberkulinkurve total verschieden ist und daß bis jetzt kein Stoff gefunden werden konnte, der in so minimalen Dosen imstande wäre, im tuberkulösen Organismus jene Reaktion auszulösen, welche für die Tuberkulinpräparate charakteristisch ist. Die diagnostische Verwertbarkeit der Tuberkulinprobe erleidet daher dadurch, daß das Tuberkulin gewisse Eigenschaften mit manchen anderen Proteinen gemein hat, nicht die geringste Einbuße.

Endotoxine.

Schon diese Tatsache beweist, daß manche Bakterienleiber neben den im allgemeinen nicht mit spezifischen Eigenschaften begabten Proteinen noch andere spezifische Giftstoffe enthalten, die zweifellos in hervorragendem Maße an dem Zustandekommen gewisser Intoxikationserscheinungen beteiligt sind, und deshalb, wenigstens soweit sie ausgesprochenen Toxincharakter tragen und speziell bei der Immunisierung Antitoxine liefern, zweckmäßig als Endotoxine bezeichnet werden. Noch deutlicher geht die Existenz der spezifischen intrazellulären Giftstoffe jedoch aus folgendem hervor.

Filtriert man nämlich eine nur wenige Tage alte virulente Cholerakultur durch ein Bakterienfilter, so findet man das Filtrat nur ganz wenig wirksam. Hingegen kommt den vorsichtig durch Chloroformdämpfe abgetöteten Bazillenleibern schon in der minimalen Dose von einigen Milligrammen eine hochgradig toxische Wirkung zu, welche genügt, um Meerschweinchen unter schweren Kollapserscheinungen und Absinken der Temperatur akut zu töten. Überläßt man die Cholerakulturen längere Zeit der Digestion bei 37°, so zerfällt, wie in allen älteren Kulturen, ein Teil der Vibrionen, löst sich auf und setzt dadurch seine Giftstoffe in Freiheit, welche sich der Flüssigkeit mitteilen und derselben dadurch ebenfalls giftige Eigenschaften verleihen. Im Gegensatz zu den Bakterienproteinen ist dieses intrazelluläre Choleragift gegenüber chemischen und thermischen Eingriffen äußerst wenig resistent und geht schon durch kurzes Erwärmen über 60° in weniger giftige, sekundäre Produkte über, welche jedoch bei Steigerung der Dosis auf das Mehrfache ähnliche physiologische Wirkungen hervorrufen, wie das primäre unveränderte Gift.

Pfeiffers Choleragift.

R. Pfeiffer, einer der besten Kenner des Choleragiftes und seiner Wirkungen, ist auf Grund von umfangreichen Studien zu der Überzeugung gelangt, daß das Stadium algidum der menschlichen Cholera, das ja durch eine zweifellos toxische Lähmung der Vasomotoren und des Wärmezentrums charakterisiert ist, durch eine rapide Resorption der giftigen Vibrionenleiber zustande kommt. Die Vorbedingung für eine solche ausgedehnte Aufnahme der Giftstoffe in den Kreislauf wird durch die stellenweise bis zur Nekrose gehende Schädigung der schützenden Decke des Darmepithels geschaffen. Je umfangreicher diese Zerstörung des Epithelüberzuges ist, desto größere Mengen des Giftes werden natürlich unter sonst gleichen Umständen resorbiert werden müssen und um so heftiger werden die Intoxikationserscheinungen sein.

Auch andere pathogene Mikroorganismen, so vor allem der Typhusbazillus, sind durch besondere intrazelluläre Giftstoffe von ähnlicher Wirkung wie das Choleragift ausgezeichnet.[1]) Da es uns jedoch hier nur darauf ankommt, die verschiedenen Gifttypen im allgemeinen kennen zu lernen, so würde es uns zu weit von unserem Thema abführen, wollten wir die verschiedenen Krankheitserreger im einzelnen auf ihre Giftstoffe hin einer Besprechung unterziehen.

Erwähnt möge nur noch werden, daß die ursprüngliche, immerhin etwas gewaltsame und gewiß nicht indifferente Methode Buchners, den Inhalt der Bakterienzellen in Lösung zu bringen, später eine sehr wesentliche Vervollkommnung erfahren hat. Wie Sie wissen, ist es Hans Buchners Bruder, Eduard Buchner, gelungen, den Inhalt der

---

[1]) In jüngster Zeit vertritt übrigens Kraus die Anschauung, daß auch bei Cholera und Typhus echte Toxine gebildet werden.

Hefezellen durch Auspressen unter hohem Druck in Form einer klaren gelblichen, leicht opaleszierenden eiweißreichen Flüssigkeit zu erhalten, welche ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgendwelcher lebender Organismen imstande ist, in zuckerhaltigen Flüssigkeiten echte alkoholische Gärung hervorzurufen. Diese merkwürdige Eigenschaft des Hefepreßsaftes bezieht man auf die Anwesenheit eines besonderen enzymartigen Stoffes, dem man den Namen Zymase gegeben hat. Im Anschluß an diese hochwichtige und grundlegende Entdeckung hat dann HANS BUCHNER im Verein mit HAHN, der sich um die Ausarbeitung der Methode besondere Verdienste erworben hatte, den Versuch gemacht, auch aus Spaltpilzen derartige Preßsäfte herzustellen. Massenkulturen der betreffenden Mikroorganismen — es kamen zur Verarbeitung Cholera- und Typhusbakterien, Milzbrandbazillen, Staphylokokken und Tuberkelbazillen — wurden mit Quarzsand und Kieselgur maschinell zerrieben, die hierbei entstehenden knolligen Haufen durch Flüssigkeitszusatz zu einer teigigen Masse verarbeitet, in ein Preßtuch eingeschlagen und dann in geeigneten Behältern in eine hydraulische Presse gebracht, wo sie einem Druck von 4—500 Atmosphären ausgesetzt wurden. Die hierbei erhaltenen, zunächst hellgelben, später an der Luft intensiv nachdunkelnden Flüssigkeiten enthalten viel koagulables Eiweiß, das zum größten Teil schon durch Essigsäure in der Kälte fällbar ist und sich im wesentlichen wie ein Nukleoalbumin verhält. BUCHNER und HAHN haben für diese nach ihrer Methode gewonnenen plasmatischen Zellsäfte die Bezeichnung „Plasmine" vorgeschlagen. Höchst bemerkenswert ist nun die Tatsache, daß das Choleraplasmin bei Tieren genau die gleichen Erscheinungen hervorruft, wie man sie bei der peritonealen Infektion mit lebenden Bakterien auftreten sieht: starker Temperaturabfall, lähmungsartige Schwäche, Krämpfe und schließlich Tod nach 12—24 Stunden. Da, wie wir früher hervorgehoben haben, das Choleragift ziemlich labiler Natur ist, so kann es nach dem eben dargelegten nicht zweifelhaft sein, daß diese neuere Methode gegenüber dem alten BUCHNERschen Verfahren einen sehr wesentlichen Fortschritt bedeutet und trotz der gewaltigen dabei in Aktion tretenden Druckkräfte doch viel schonender verläuft. Jedenfalls sind tiefgreifendere chemische Spaltungen, wie sie bei der stundenlangen Einwirkung von Alkalien bei höherer Temperatur unvermeidlich eintreten, bei der rein mechanischen Zertrümmerung der Gewebszellen und der Filtration durch die feinporige Kieselgurmasse vollkommen ausgeschlossen.

Buchners Plasmine.

Endlich müssen wir hier noch eines Verfahrens Erwähnung tun, das in jüngster Zeit besondere Bedeutung erlangte, und zwar deshalb, weil dasselbe gestattet, sowohl aus Typhusbazillen wie aus Choleravibrionen Endotoxine von außerordentlich heftiger Wirkung zu isolieren. MACFADYEN, von dem dieses Verfahren herrührt, benutzt zur Darstellung der giftigen Zellsäfte 18 Stunden alte Agarkulturen von möglichst virulenten Bakterien, die mit destilliertem Wasser abgewaschen und $^{1}/_{2}$ Stunde lang kräftig zentrifugiert werden, um Beimengungen von extrazellulären Substanzen, Bakteriensekreten usw. vollkommen zu entfernen. Die Bakterienmasse wird dann in einem besonderen Apparat bei der Temperatur der flüssigen Luft (—180—190° C) zerrieben, und das Produkt hierauf in 1 promilliger Kalilauge aufgenommen und neuerdings durch 2 Stunden zentrifugiert, wobei man ein Extrakt von Zellsaft erhält, dem nur wenige lebende Bazillen mehr beigemischt sind.

Macfadyens Endotoxine.

Diese letzteren werden durch eine halbstündige Behandlung mit Chloroformdämpfen abgetötet.

Wie wirksam die so gewonnenen Endotoxine waren, geht daraus hervor, daß zwei Ziegen MACFADYENS bereits nach einer intravenösen Einspritzung von $^{1}/_{20}$ ccm binnen 12 Stunden zugrunde gingen, während andere dieser Tiere schwer krank wurden und akute Diarrhöen bekamen. Die Zellsäfte verlieren jedoch außerordentlich rasch ihre enorme Giftigkeit, und zeigen sich nach längerer Aufbewahrung vollkommen wirkungslos.

Nachdem wir nun die Grundeigenschaften der intrazellulären Bakteriengifte kennen gelernt und uns auch mit jenen extrazellulären Substanzen bekannt gemacht haben, welche aus der Spaltung und Zusetzung der den Mikroorganismen zur Verfügung stehenden Nahrungsmittel hervorgehen, bleibt nur noch die dritte und letzte Gruppe bakterieller Gifte zu erörtern, die vielleicht die wichtigste, jedenfalls aber die am besten studierte ist: die Gruppe der giftigen Bakteriensekrete, der Toxine.

Toxine.

Wir haben bereits angedeutet, daß die Toxine im Gegensatz zu den Ptomainen und anderen Spaltungsprodukten bis zu einem gewissen Grade unabhängig sind von der Zusammensetzung der Stoffe, welche den Bakterien zu ihrer Ernährung dienen und wesentlich nur durch den Artcharakter der letzteren bestimmt werden. Damit soll nun nicht etwa gesagt sein, daß die Zusammensetzung des Nährbodens, auf dem die Mikroben gezüchtet werden, die Anwesenheit oder das Fehlen gewisser Stoffe, ganz ohne Bedeutung für die Toxinproduktion sei. Der Einfluß des Nährmediums auf die letztere ist jedoch stets nur ein indirekter, nicht ein direkter. Während daher die verschiedensten Bakterien imstande sind, aus einem und demselben Eiweißkörper die gleichen Ptomaine abzuspalten, gibt es nur eine einzige Spezies, die ein Tetanustoxin, ein Diphtheriegift, ein Botulismustoxin zu erzeugen vermag. Und während mit einem Wechsel des Nährbodens die Produktion gewisser Ptomaine aus einfach chemischen Gründen unmöglich wird, erzeugt der Diphtheriebazillus sein charakteristisches Gift auf den verschiedensten — selbst eiweißfreien — Nährböden in derselben Qualität und zeigt höchstens quantitative Differenzen. Damit erscheint die Auffassung der Toxine als Sekrete der Bakterien wohl gerechtfertigt. Bemerkenswert ist übrigens, daß nach neueren Untersuchungen von WALBUM wenigstens gewisse Toxine nicht als solche sezerniert zu werden scheinen, sondern in Form von ungiftigen Protoxinen, die erst durch den Kontakt mit bestimmten in den Kulturmedien enthaltenen Stoffen, die aus den zu ihrer Herstellung benutzten Peptonpräparaten stammen, in die eigentlichen, wirksamen Gifte übergehen.

Toxine als Bakteriensekrete.

Über die Zusammensetzung der Toxine wissen wir nichts, was über bloße Vermutungen hinausginge. Eine Zeitlang nahm man an, daß dieselben zu den Toxalbuminen, den giftigen Eiweißkörpern, zu rechnen seien. Da es jedoch gelang, die Toxine so weit zu reinigen, daß dieselben keine Eiweißreaktionen mehr darboten, ist man von dieser Auffassung wieder abgekommen. Allerdings wird man auf diese Tatsache wohl nicht allzuviel Gewicht legen dürfen, da ja alles dabei auf die Empfindlichkeit der angewendeten Eiweißreaktionen ankommt und immer noch der Einwand möglich bleibt, daß denn doch bei weiterer Konzentration des Giftes noch eine positive Reaktion erzielt worden wäre. Diese Möglichkeit ist um so schwerer von der Hand zu weisen,

als ja die Toxine zu den wirksamsten Substanzen gehören, die wir überhaupt kennen, und also durch den biologischen Versuch noch nachweisbar erscheinen, wo unsere chemischen Hilfsmittel bereits versagen. Um dies zu illustrieren, sei erwähnt, daß aus Tetanuskulturen durch Fällung mit Ammonsulfat gifthaltige Präparate gewonnen werden können, welche gewiß nicht aus reinem Toxin bestehen, aber noch in Dosen von 0,0000001 g = von einem zehnmillionstel Gramm, ja selbst von 0,00000005 g oder von 5 hundertmillionstel Grammen imstande sind, eine weiße Maus zu töten. Nehmen wir an, daß diese Giftmenge in einem Kubikzentimeter Flüssigkeit gelöst enthalten ist, so würde dies einer Konzentration von 1 : 20000000 entsprechen. Demgegenüber lassen sich Eiweißkörper durch die Biuretprobe höchstens in einer Verdünnung von 1 : 10000 mit Sicherheit nachweisen.

Bedenken wir nun noch, daß durch die Ammonsulfatfällung aus den Bouillonkulturen des Tetanusbazillus neben dem Toxin große Mengen von Albumosen niedergeschlagen werden, die dem zur Bereitung der Nährflüssigkeit dienenden Witte'schen Pepton entstammen, daß also sicher nur ein kleiner Prozentsatz dieses Niederschlages aus Toxin besteht, so kommen wir zu ganz erstaunlichen und abenteuerlichen Vorstellungen über die Wirkungsstärke dieses Giftes, die nicht weit hinter den kühnsten homöopathischen Phantasien zurückbleiben.

Toxine und Fermente.

Die außerordentliche Wirksamkeit der Toxine war es denn auch, welche in unserer fermentfrohen Zeit die Idee nahelegte, daß dieselben direkt als Enzyme anzusehen seien. In der Tat bestehen ja zweifellos große Analogien zwischen diesen beiden Arten aktiver Substanzen. Beide, die Fermente wie die Toxine, vermögen Gewichtsmengen fremder Stoffe zu verändern, zu zersetzen bezw. krank zu machen, welche ihrem eigenen Gewichte unendlich überlegen sind. Beide sind Substanzen unbekannter chemischer Konstitution, beide zeigen die Eigenschaft, durch indifferente Niederschläge, die in ihren Lösungen erzeugt werden, mechanisch mitgerissen werden. Toxine wie Fermente sind chemischen und thermischen Eingriffen gegenüber außerordentlich empfindlich, beide vermögen endlich, wenn auch in sehr verschiedenem Grade, bei ihrer Einverleibung in den tierischen Organismus zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.

Trotz alledem glaube ich jedoch, daß mit der einfachen Identifizierung von Giftwirkung und Fermentwirkung so lange erkenntnistheoretisch wenig gewonnen ist, als wir über die Natur des letzteren nicht besser unterrichtet sind, als dies heute der Fall ist. Überdies müssen wir uns doch wohl gestehen, daß die aufgezählten Ähnlichkeiten in keinem einzigen Punkte den Kern der Sache treffen und, soweit wir dies heute zu beurteilen in der Lage sind, mehr äußerlicher Natur sind oder wenigstens sein können. Ich halte es daher für vorsichtiger und zweckmäßiger, zwar auf die unleugbaren Analogien, die zwischen Toxinen und Fermenten bestehen, hinzuweisen, hieraus jedoch keine weiteren Schlüsse abzuleiten, die bei dem gegenwärtigen Stande des Wissens doch als verfrüht erscheinen würden.

Während alle Versuche, die Toxine in irgendwelcher Weise durch rein chemische Merkmale zu charakterisieren, bis jetzt also vollkommen fehlgeschlagen sind, hat das biologische Experiment sich bei weitem fruchtbarer erwiesen und eine Reihe nicht unwichtiger Tatsachen über die Eigenschaften der Toxine zutage gefördert, die sogar, wie wir noch sehen werden, einen gewissen Einblick in den Bauplan dieser merk-

würdigen Substanzen gestatteten. Da jedoch zum Verständnis dieser biochemischen Toxinanalyse die Kenntnis gewisser Tatsachen der Immunitätslehre, speziell der quantitativen Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin unbedingt erforderlich erscheint, so müssen wir von ihrer Erörterung einstweilen noch absehen und dieselbe einer späteren Vorlesung vorbehalten.

Wirkung der Toxine.

Die Wirkung der toxischen Sekretionsprodukte der Mikroorganismen erstreckt sich nun auf die verschiedensten Organe, Gewebe bezw. Zellarten, ganz im Gegensatz zu den intrazellulären Giftstoffen, die meistens, wie wir gesehen haben, durch eine ziemlich gleichartige und einförmige Giftwirkung ausgezeichnet erscheinen. So wirkt eine Reihe von Toxinen, zu denen das Tetanustoxin und Botulismustoxin gehört, in erster Linie auf gewisse Partien des Zentralnervensystems. Andere, wie das von den Staphylokokken produzierte Staphylolysin, das Pyocyaneolysin, das Tetanolysin — letzteres vom Tetanusbazillus neben dem krampferzeugenden Gifte abgesondert — vermögen vor allem die roten Blutkörperchen zu schädigen, derart, daß es zum Austritt des Hämoglobins, zur Hämolyse kommt. Wieder andere, wie das ebenfalls von Staphylokokken stammende Leukozidin, vermögen die weißen Blutkörperchen zu lähmen und aufzulösen, oder wirken auf die Nierenzellen schädigend ein, oder rufen endlich, wie eine Komponente des Diphtheriegiftes, an der Applikationsstelle Nekrosen hervor. Nach ihrer verschiedenen Wirkungsart unterscheidet man daher bakterielle N e u r o t o x i n e, L e u k o t o x i n e, H ä m o t o x i n e, N e p h r o t o x i n e usw.

(S. Tabelle p. 34.)

Aggressine.

Zum Schlusse müssen wir hier noch einer Gruppe von bakteriellen Produkten Erwähnung tun, deren Stellung im System allerdings zurzeit noch nicht mit Sicherheit anzugeben ist, wenn man auch vermutet hat, daß sich dieselben wahrscheinlich den echten Toxinen angliedern lassen werden: wir meinen die sog. A g g r e s s i n e. Im Anschluß an ältere theoretische Anschauungen von Kruse hat nämlich Bail die Vorstellung entwickelt und experimentell zu begründen gesucht, daß gewisse infektiöse Mikroorganismen imstande sein müßten, die Abwehrkräfte des tierischen Organismus durch Produktion besonderer Stoffe, eben jener Aggressine, lahm zu legen. Als charakteristische Eigenschaft dieser Stoffe führt Bail an, daß i h n e n z w a r a n u n d f ü r s i c h k e i n e m e r k l i c h e G i f t w i r k u n g z u k o m m e, d a ß s i e a b e r, g l e i c h z e i t i g m i t e i n e r f ü r s i c h a l l e i n n i c h t t ö d l i c h w i r k e n d e n M e n g e l e b e n d e r B a z i l l e n e i n g e s p r i t z t, d i e I n f e k t i o n z u e i n e r l e t a l e n g e s t a l t e n. Ferner gelinge es, die Schutzwirkung eines bakterientötenden Immunserums durch die Aggressine zu paralysieren und durch wiederholte Einverleibung aggressinehaltiger Flüssigkeiten eine besondere Form von Immunität zu erzeugen, die von der antitoxischen und bakteriziden Immunität wesentlich verschieden sei.

Die Aggressine werden nach den Versuchen von Bail und seinen Mitarbeitern im infizierten Organismus besonders an solchen Stellen nachweisbar, wo sich pathologische Flüssigkeiten, Ödeme und Exsudate ansammeln; so z. B. in der Ödemflüssigkeit milzbrandiger Tiere, in den Peritonealergüssen von Meerschweinchen, die mit Typhusbazillen oder Choleravibrionen behandelt worden waren usw. Eine genauere Analyse der Aggressinwirkung hat Bail und seine Mitarbeiter, besonders Kikuchi, davon überzeugt, daß dieselbe weder auf einer Schädigung

Eigenschaften der wichtigsten Toxine bezw. Endotoxine
(im Tierversuch).

Toxin	Applikationsweise	Wirkung
B. tetani	Subkutan oder intramuskulär. Vom Darm aus unwirksam.	Tonische Starre der Muskulatur in der Umgebung der Infektionsstelle, erhöhte Reflexerregbarkeit. Dyspnoe, beschleunigte Herztätigkeit. Hämolysin.
B. diphtheriae	Subkutan oder intravenös. Vom Darm aus unwirksam.	An der Infektionsstelle: Ödem, Infiltrat, Nekrose. Haarausfall. — Erst Temperatursteigerung, dann Abfall. Bei nicht tödlichen Dosen: Paresen, Paralysen, starke Abmagerung.
B. botulinus	Von allen Eingangspforten, auch vom Magendarm aus wirksam.	Ophthalmoplegia externa und interna. Dysphagie, Aphonie. Urin- und Kotretention. Atmungs- und Herzstörungen. Kein Fieber. Keine Hirnerscheinungen.
B. dysenteriae	Intravenös. Vom Magendarmkanal aus unwirksam.	Paresen. — Paralysen, besonders der hinteren Extremitäten. Blutige Diarrhöen. Hypothermie.
Rauschbrandbazillus	Subkutan, peritoneal oder intravenös.	Blutiges Ödem. — Nekrosen an der Injektionsstelle. Erst Temperatursteigerung, dann Abfall. Gesteigerte Reflexerregbarkeit. Schließlich Lungenödem.
Choleravibrio	Peritoneal oder intravenös.	Temperaturabfall, Lähmungen. Rektalprolaps. Tod tritt frühestens nach 5^h ein. Kein Hämotoxin.
Choleraähnliche Vibrionen (Vibrio El Tor, Vibrio Nasik)	Intravenös.	Dyspnoe, lähmungsartige Schwäche, terminal Konvulsionen. Tod nach 3 bis 5 Minuten. Hämotoxin.
Typhusbazillus	Intravenös (peritoneal Wirkung unsicher).	Diarrhöen. Hyperämien und Hämorrhagien der Darmschleimhaut. Lähmung der hinteren Extremitäten.
B. pyocyaneus	Peritoneal (subkutan viel weniger wirksam).	Starker Temperaturabfall, Auftreibung des Abdomens, Peritonitis, Dyspnoe.
Staphylococcus aureus	Subkutan.	An der Injektionsstelle harte Infiltrate und Nekrosen. Haarausfall. Nierenläsionen. Hämolysin. Leukozidin.

der Leukozyten noch auf einer Behinderung der Phagozyten an und für sich beruhe, sondern lediglich auf negativ chemotaktische Wirkungen zurückzuführen sei, welche die Leukozyten von dem Orte der Infektion fernhalten und auf diese Weise deren bakterienfeindliche und entgiftende Eigenschaften von vornherein ausschalten. Ob es sich nun hierbei tatsächlich um die Aktion besonderer, bisher noch nicht bekannter Stoffe handelt, ist durch die zahlreichen Nachprüfungen, welche die Bailschen Versuche erfahren haben, zum mindesten außerordentlich zweifelhaft geworden. Nicht nur konnten in den Exsudatflüssigkeiten — es ist dies ja eigentlich ganz selbstverständlich — reichliche Mengen von Extraktions- und Zerfallsprodukten der Bakterien nachgewiesen werden, welche — wie wir noch im weiteren Verlaufe unserer Vorlesungen besprechen werden — die bakterienfeindlichen Stoffe der Körpersäfte bezw. der Immunsera unwirksam zu machen vermögen; es konnte sogar gezeigt werden, daß den Bailschen aggressiven Exsudaten eine ganz erhebliche Toxizität zukommt, die Bail anfangs übersehen hatte und die sicher mit dazu beitragen muß, die krankmachende Wirkung der betreffenden Mikroorganismen zu erhöhen und die Widerstandskraft des Körpers wesentlich herabzusetzen. Überdies konnten Aggressinwirkungen auch mit einfachen Bakterienextrakten erzielt werden. Daß unter diesen Umständen für eventuell vorhandene wirkliche Aggressine im Bailschen Sinne nicht mehr viel Spielraum übrig bleibt, ist leicht einzusehen, und so hat sich denn heute wohl die Mehrzahl der Immunitätsforscher der Anschauung zugeneigt, daß die Einführung eines neuen Namens und Begriffes für ihrer Wirkung nach schon seit langem bekannte Bakterienprodukte überflüssig sei, zumal auch die von Bail behauptete Sonderstellung der „Aggressinimmunität" kaum aufrecht zu erhalten sein dürfte.

Zum Schlusse geben wir noch eine schematische Übersicht über die verschiedenen in Bakterienkulturen enthaltenen Arten von Giftstoffen.

Bakteriengifte.

A. Intrazellulär.

1. Nicht spezifisch: Proteine.
2. Spezifisch: a) ohne Toxincharakter
   b) mit Toxincharakter: Endotoxine.

B. Extrazellulär.

1. Zersetzungsprodukte der Nährstoffe: Ptomaine usw.
2. Sekretionsprodukte der Bakterien: Toxine.

Literatur.

Brieger, Die Ptomaine. Berlin 1885 und 1886.
Buchner, H., Münchn. med. Wochenschr., 1897.
Römer, Berl. klin. Wochenschr., 1891; Wien. klin. Wochenschr., 1891.
Pfeiffer, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. XI, 1892.
Buchner, E., Ber. d. Deutschen chem. Ges., 1897.
Buchner und Hahn, Münch. med. Wochenschr., 1897.
Feistmantel, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVI, 1904.

WALBUM, Communic. de l'instit. sérothérap. de l'état danois. 1910.
BAIL, Arch. f. Hyg., Bd. LII, LIII; Deutsche med. Wochenschr., 1905; Münch. med. Wochenschr., 1905.
WASSERMANN u. CITRON, Berl. klin. Wochenschr., 1905 u. Deutsche med. Wochenschr., 1905; Zentralbl. f. Bakt., Bd. XLIII, 1907.
KIKUCHI, Arch. f. Hyg., Bd. LII.
WEIL, Arch. f. Hyg., Bd. LII; Zentralbl. f. Bakt., Bd. LXI, 1906.
HOKE, Wien. klin. Wochenschr., 1905 u. Zeitschr. f. Hyg., Bd. L.
CITRON, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XI, 1905; Zeitschr. f. Hyg., Bd. LII, 1906; Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL, 1906.
SAUERBECK, Neue Tatsachen u. Theorien der Immunitätsforschung. Wiesbaden 1907.

IV. Die Verteilung und Lokalisation der Gifte im Organismus.

Wie Sie sich erinnern werden, sind wir bei den Besprechungen der letzten Vorlesung zu dem Ergebnis gelangt, daß die Hauptangriffswaffen, welche den Mikroorganismen bei ihrer Invasion in den tierischen und menschlichen Organismus zur Verfügung stehen, giftige Substanzen, Toxine, Proteine, event. auch Produkte basischer Natur, sogenannte Ptomaine sind und daß somit ein nicht unbeträchtlicher Teil des Symptomenkomplexes, der die eingetretene Infektionskrankheit charakterisiert, auf eine lokale oder allgemeine Vergiftung, eine Intoxikation, zu beziehen ist.

Lokalisation der Giftwirkung.

Erwägen wir nun, wie mannigfaltig die Wirkung der verschiedenen von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe ist, wie verschiedene Organe von denselben befallen werden: wie das eine Toxin mit Vorliebe gewisse Gebiete des Zentralnervensystems befällt, während das andere gewisse periphere Nerven, ein drittes wieder gewisse parenchymatöse und drüsige Organe bevorzugt, so drängt sich uns von selbst die Frage auf, wodurch denn diese so exquisit auswählende Lokalisation der Giftwirkungen bedingt ist und ob sich für dieselbe nicht irgendwelche Gesetzmäßigkeiten ausfindig machen lassen.

Bei dem Versuche, diese Frage, die, wie wir noch sehen werden, für den Ausbau der theoretischen Immunitätslehre von großer Bedeutung geworden ist, wenigstens im Prinzip zu beantworten, wird sich nun die Berührung gewisser toxikologischer Probleme schlechterdings nicht vermeiden lassen, und so muß ich Sie denn ersuchen, mir für diesmal auf ein scheinbar von unserem Thema etwas abliegendes Gebiet zu folgen und mir zu gestatten, Ihnen in Kürze die Grundzüge der modernen Lehren von der Verteilung und Wirkungsweise der verschiedenen aktiven Stoffe, seien es Gifte oder Arzneimittel, darzulegen.

Die an irgend einem Punkte des Körpers entstandenen bakteriellen Gifte können entweder an Ort und Stelle liegen bleiben und daselbst zu lokalen krankhaften Prozessen Veranlassung geben oder sie können auf irgend einem Wege — gewöhnlich werden es die Lymph- und Blutgefäße sein — fortgeschafft werden und fern von dem Orte ihrer Entstehung in anderen Organen ihre schädigende Wirkung entfalten. Der erste dieser beiden Fälle ist vollkommen klar und besitzt für unsere Fragestellung kein weiteres Interesse.

Anders der zweite. Wir gehen von der Voraussetzung aus, daß die betreffenden wirksamen Stoffe direkt oder auf dem Umwege über die Lymphbahnen in die Blutbahn gelangt seien und von da nun den verschiedenen Organen zugeführt werden. Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß die Haupt- und Grundvorbedingung für jede

Speicherung der Gifte in den Organen.

lokalisierte Gift- und Arzneiwirkung eine Aufspeicherung des wirksamen Stoffes in dem betreffenden Organe sein muß, denn nur da, wo sich derselbe in relativ größerer Konzentration ansammelt, ist die Möglichkeit für eine intensivere Wirkung gegeben. Natürlich läßt sich dieser Satz nicht ohne weiteres umkehren: denn da die in einem Organe gesetzte Schädigung nicht nur von der abgelagerten Giftmenge, sondern ebensosehr von dessen Empfindlichkeit abhängig ist, so braucht durchaus nicht überall da, wo eine starke Giftspeicherung stattfindet, auch eine bedeutendere Störung des Gewebslebens die Folge zu sein.

Jedenfalls steht also die Lokalisation der Giftwirkung in inniger ätiologischer Beziehung zur Verteilung und Aufspeicherung der Gifte in den einzelnen Organen, und es drängt sich uns daher sofort die Frage auf, durch welche Kräfte denn diese ungleichmäßige Verteilung zustande kommt.

Einfluß der Blutversorgung.

Da die Gifte, wie wir voraussetzten, von der Blutbahn aus an die verschiedenen Organe gelangen, so könnte man zunächst an die Möglichkeit denken, Differenzen der Zirkulationsverhältnisse und der Gefäßversorgung hierfür verantwortlich zu machen. Es liegt jedoch auf der Hand, daß diesen Faktoren im allgemeinen doch nur eine untergeordnete Bedeutung für die Lokalisation der verschiedenen Gifte und anderer Substanzen beigemessen werden kann und daß dieselbe viel mehr durch innere, in den Geweben selbst gelegene Ursachen bestimmt werden dürfte, als durch die Verhältnisse der Blutversorgung. Es wäre ja sonst durchaus unverständlich — ein Beispiel, auf das Ehrlich wiederholt hingewiesen hat — daß beim Ikterus das Gehirn stets vollkommen frei von Gallenfarbstoff gefunden wird, während sich viele andere Gewebe, Niere, Leber usw., mit Bilirubin imbibieren. Das kann nur auf besondere Affinitäten zwischen den Organen und dem Gallenfarbstoff bezogen werden.

Immerhin gibt es jedoch Fälle, bei welchen die Blutversorgung zweifellos von mitbestimmendem Einfluß auf Lokalisation und Verteilung wirksamer Substanzen sein dürfte, und es ist vielleicht nicht uninteressant, einen derartigen sehr instruktiven Fall, den Ehrlich in seiner zusammenfassenden Abhandlung „Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung“ zur Illustration dieser Verhältnisse benutzt hat, hier näher kennen zu lernen. Füttert man nämlich Mäuse mit gewissen Derivaten des Paraphenylendiamins, so findet man bei der Sektion der Tiere sehr eigentümliche Veränderungen des Zwerchfells: jene Teile des Diaphragmas, welche das Centrum tendineum umgeben, haben eine intensiv braune Färbung angenommen, während die peripheren Teile gewöhnlich farblos sind. Auch in anderen Muskelgebieten, und zwar an dem des Auges, Kehlkopfes und der Zunge, konnte Ehrlich ähnliche Verfärbungen konstatieren, welche sich bei mikroskopischer Betrachtung nicht etwa als Infarkte, sondern als gleichmäßige Braunfärbung der betreffenden Muskelpartien bei erhaltener Querstreifung und geringer Verfettung dokumentierten. Es handelt sich hierbei um ein hochmolekulares Oxydationsprodukt des Paraphenylendiamins, das in den betreffenden Muskelfasern zur Ablagerung gelangt, offenbar um ein ähnliches Produkt, wie es entsteht, wenn Paraphylendiamin oder Paramidophenol zur Braunfärbung von Haaren und Pelzwerk verwendet wird.

Noch bei einer anderen Gelegenheit ist Ehrlich auf genau dieselben Muskelgruppen gestoßen. Bei seinen ausgedehnten Experimenten

über die intravitale Methylenblaufärbung der Gewebe fand er nämlich, daß die folgenden Gewebselemente durch dieses Verfahren dargestellt werden:

1. alle sensiblen Nervenfasern;
2. die Geschmacks- und Geruchsendigungen;
3. die Nerven der glatten Muskulatur und des Herzens;
4. gewisse Fasern im Zentralnervensystem.

Im Gegensatz hierzu färben sich die motorischen Nervenendigungen der willkürlichen Muskulatur nicht mit Methylenblau. Eine Ausnahme von dieser Regel machen wieder nur die genannten Muskeln des Auges, des Kehlkopfes und des Zwerchfells.

Endlich muß erwähnt werden, daß dieselben Muskelgruppen noch von einem dritten Gesichtspunkte aus pathologisch-anatomisch besonders bevorzugt erscheinen, insofern sie nämlich die Prädilektionsstellen der Muskeltrichinen darstellen.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß dieses so merkwürdige Zusammentreffen verschiedenartiger Phänomene an derselben Lokalität nicht zufällig sein kann, sondern auf eine gemeinsame Ursache zu beziehen sein muß, und Ehrlich ist es in der Tat geglückt, diese Ursache aufzudecken. Fragt man sich nämlich, was die genannten Muskelgruppen vor allen anderen auszeichnet, so findet man, daß sie, als kontinuierlich arbeitende und biologisch höchst wichtige Organe, weit besser mit Blut versorgt werden, als andere Gebiete der Muskulatur, welchen eine geringere physiologische Dignität zukommt. Dementsprechend konnte Ehrlich auch bei seinen klassischen Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus feststellen, daß gerade diese Muskelgruppen es sind, bei welchen die Sauerstoffsättigung den höchsten Grad erreicht und daher auch das Reduktionsvermögen am geringsten ist. Damit wird aber leicht verständlich, warum gerade an dieser Stelle die Oxydation des Paraphenylendiamins zu jenem erwähnten braunen Farbstoff vor sich geht, und auf ähnliche Weise erklärt sich die Methylenblaufärbung der Muskelendplatten dieser Muskelgruppen teils durch die vermehrte Zufuhr des Farbstoffes, teils durch die hohe Sauerstoffsättigung.

Ist also in der Tat nicht zu leugnen, daß unter Umständen die Gefäßverteilung und Blutversorgung eine wichtige Rolle bei der Verteilung und Lokalisation zirkulierender Stoffe zu spielen vermag, so muß andererseits doch betont werden, daß dies Verhalten nicht die Regel, sondern die Ausnahme darstellt und daß, wie schon angedeutet, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den Geweben selbst gelegene Ursachen für die ungleichmäßige Speicherung der Gifte in den verschiedenen Zellterritorien verantwortlich zu machen sind.

Selektionsvermögen der Gewebe.

Die Ursachen dieses Selektionsvermögens der Gewebe können nun wieder doppelter Natur sein: nämlich physikalische oder chemische Kräfte.

Daß beim Bestehen starker chemischer Affinitäten zwischen gewissen Organen und den im Blute kreisenden Giften oder Arzneimitteln derartige spezifische Lokalisationen zustande kommen müssen, indem die betreffenden Stoffe einfach, dem Zuge der Affinitäten folgend, in diese Zellterritorien eintreten und sich daselbst fixieren, ist vollkommen einleuchtend und bedarf zunächst wohl keiner Erläuterung. Dagegen ist es vielleicht nicht überflüssig, die physikalischen Vorgänge einer näheren

Speicherung durch physikalische Kräfte.

Betrachtung zu unterziehen, durch welche eine solche lokale Anhäufung von Giftstoffen in gewissen Geweben zustande kommen kann.

Denken wir uns zwei miteinander nicht mischbare Flüssigkeiten, beispielshalber Wasser und Äther, und nehmen wir an, daß beiden die Fähigkeit zukomme, das betreffende Gift, wenn auch mit verschiedener Leichtigkeit und in verschiedenen Mengenverhältnissen, zu lösen. Gehen wir nun von einer derartigen wässerigen Lösung unseres Giftes aus und bringen dieselbe durch kräftiges Schütteln mit Äther in innige Berührung, so wird zum Schlusse dieser Operation ein gewisser Bruchteil des Giftes in den Äther übergegangen, ein anderer Bruchteil jedoch in der wässerigen Flüssigkeit zurückgeblieben sein, und das Verhältnis der in den beiden Lösungsmitteln enthaltenen Giftmengen wird eine für das betreffende Gift im allgemeinen konstante, d. h. von der Ausgangskonzentration unabhängige, hingegen mit der Temperatur veränderliche Größe sein. Man bezeichnet diese Größe nach dem Vorgang von Nernst als den **Verteilungskoeffizienten** des betreffenden Stoffes für Wasser und Äther. Ist nun die Löslichkeit unseres Giftes in dem einen Fluidum, etwa im Äther, erheblich größer als in dem anderen, ist mit anderen Worten der Verteilungsquotient $\frac{C \text{ Äther}}{C \text{ Wasser}}$ sehr groß, so wird begreiflicherweise bei der eben geschilderten Prozedur fast die gesamte Giftmenge in den Äther übergehen, d. h. es wird zu einer Anhäufung des Giftes in diesem Medium kommen. Man bezeichnet das ganze, im chemischen Laboratorium sehr oft angewendete Verfahren als **Ausschüttelung des Giftes durch Äther.**

Verteilungskoeffizient.

Übertragen wir nun dieses einfache Experiment auf die Verhältnisse im tierischen Organismus. Das eine hier in Betracht kommende Lösungsmittel ist die Blut- und Gewebsflüssigkeit, die den Zellen das betreffende Gift zuführt; das andere Lösungsmittel seien gewisse, zunächst noch nicht näher zu charakterisierende Bestandteile der Zellen selbst, welche, wie wir voraussetzen wollen, das Gift leichter und in größerer Menge in Lösung zu halten vermögen als die Säfte. Unter diesen Bedingungen ist leicht zu überblicken, was nun geschehen muß: bei der innigen Berührung, welche die beiden Lösungsmittel im Verlauf der Säftezirkulation erfahren, wird der Giftstoff aus dem schlechteren Lösungsmittel, dem Blute, allmählich in den besser lösenden Gewebsbestandteil übergehen, wird sich, entsprechend dem Werte des Verteilungskoeffizienten, in den Zellen anhäufen und daselbst unter Umständen krankhafte Störungen hervorrufen können. Andere Gewebe hingegen, welche die betreffenden giftlösenden Substanzen nicht oder nur in geringerer Menge enthalten, werden entsprechend weniger von dem in Rede stehenden Gifte aufzunehmen vermögen und daher auch dessen krankmachender Wirkung weniger oder gar nicht unterliegen. Damit sind wir aber, wie man sieht, zu einem einfachen physikalischen Erklärungsprinzip für die ungleichmäßige Verteilung der Gifte auf die verschiedenen Organe und Organbestandteile gelangt, und es erübrigt nur noch zu zeigen, daß der geschilderte Verteilungsmechanismus tatsächlich zu Recht besteht und nicht etwa nur eine leere theoretische Spekulation darstellt. Schon im Jahre 1887 hatte nun Ehrlich bei seinen ausgedehnten Studien über die pharmakologische Wirkung und die Verteilung chemischer Stoffe im Organismus eine Reihe von höchst interessanten Tatsachen gefunden, welche eine Deutung in dem eben erwähnten Sinne zuließen. Daß diese Versuche der Hauptsache nach

Ehrlichs Farbversuche.

mit organischen Farbstoffen und nicht mit eigentlichen Giften angestellt wurden, hat seinen Grund darin, daß deren sinnfällige Eigenschaften begreiflicherweise eine Anhäufung in gewissen Organen ohne weiteres und auf den ersten Blick erkennen lassen, während ein chemischer Nachweis nicht gefärbter Verbindungen natürlich viel schwieriger gewesen und eventuell sogar, bei der Kleinheit der hier in Betracht kommenden Substanzmengen, ganz außerhalb des Bereiches der Möglichkeit gelegen gewesen wäre.

Ehrlich untersuchte nun eine außerordentlich große Zahl (viele Hunderte) von Anilinfarbstoffen auf ihre Fähigkeit, die nervösen Zentralorgane im lebenden Organismus zu färben, und konnte in der Tat auf diesem Wege eine ganze Schar von neurotropen Pigmenten, wie er sie nannte, eruieren. Dabei ergab sich nun die folgende sehr merkwürdige Tatsache: Wie Sie wissen, m. H., unterscheidet man unter den Anilinfarbstoffen saure und basische Pigmente, je nachdem dieselben in ihrem Moleküle saure Atomgruppen (wie z. B. die Karboxylgruppe COOH, die Hydroxylgruppe OH, die Nitrogruppe NO_2 usw.) oder basische Gruppen (wie die Amidogruppe NH_2) enthalten. Fast alle neurotropen Farbstoffe gehörten nun der Kategorie der Farbbasen an; es seien nur hervorgehoben: Auramin, Chrysoidin, Bismarckbraun, Neutralrot, Phosphin, Flavanilin, Methylenblau, Äthylenblau und andere Thioninderivate. Nur ein einziger neurotroper Farbstoff, nämlich das Alizarin, stammte hingegen aus der Gruppe der Farbsäuren. Dies gewiß auffallende Ergebnis gab Ehrlich zu denken, und er suchte sich dasselbe in folgender Weise zu erklären. Er setzte die beobachtete Färbung der nervösen Zentralorgane in Parallele mit dem Stas-Otto'schen Giftermittelungsverfahren, einer Methode des Giftnachweises, die im wesentlichen auf der früher geschilderten Prozedur der Ausschüttelung beruht. Nur kommt bei demselben noch ein weiteres Moment in Betracht, das wir bei unserer Darstellung bis jetzt geflissentlich außer acht gelassen hatten, nämlich die saure oder alkalische Reaktion des betreffenden Lösungsmittels. Es pflegen nämlich im allgemeinen basische Substanzen in sauren Lösungen fest gebunden und daher schwer extrahierbar zu sein: aus alkalischer Lösung hingegen, in welcher sie im freien Zustand existieren, sind sie leicht auszuschütteln. Umgekehrt sind Substanzen mit sauren Eigenschaften nur aus saurer Lösung leicht zu extrahieren, nicht aber aus alkalischer. Die Anwendung auf unseren speziellen Fall ist nun außerordentlich naheliegend. Da nämlich die Reaktion des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten eine alkalische ist, so werden in denselben enthaltene Farbsäuren relativ fest gebunden sein und daher nur schwer an die früher supponierten lösenden Bestandteile des Nervengewebes abgegeben werden können. Hingegen werden die Farbbasen im alkalischen Blute durch keinerlei chemische Kräfte abgehalten werden, sich in das bessere Lösungsmittel der Nervensubstanz zu begeben und dieselbe zu tingieren. Daß auch ein saurer Farbstoff, das Alizarin, unter den neurotropen Pigmenten figuriert, steht mit dieser Erklärung durchaus nicht im Widerspruch, denn gerade das Alizarin besitzt nur ganz schwach saure Eigenschaften, indem seine Salze schon durch Wasser zum Teil dissoziiert und durch Kohlensäure sogar vollkommen gespalten werden. Offenbar findet daher schon im Blute eine teilweise Zerlegung des Alizarinnatriums statt, und das so freigewordene Alizarin kann ohne Schwierigkeit in die nervösen Organe übertreten. Daß diese

Neurotrope Pigmente.

Einfluß der Reaktion auf die Speicherung.

ganze Auffassung der Phänomene richtig ist, dafür spricht noch eine weitere von EHRLICH gefundene Tatsache. Wird nämlich in die obenerwähnten basischen neurotropen Farbstoffe synthetisch eine Schwefelsäuregruppe eingeführt, wodurch dieselben einen sauren Charakter erlangen, so geht ihre Fähigkeit, hirnfärbend zu wirken, vollkommen verloren; ebenso wirkt übrigens die Einführung der Sulfosäuregruppe in eine Reihe ungefärbter, toxischer Körper, wie Phenol, Anilin, Phenylhydrazin usw. exquisit entgiftend, was wohl eine ganz ähnliche Erklärung zuläßt, wie wir sie für die Färbung der Nervensubstanz eben entwickelt haben.

Welcher Natur sind nun diese im Nervensystem anzunehmenden Substanzen, in denen sich die neurotropen Farbstoffe und auch, wie wir noch sehen werden, gewisse pflanzliche Gifte aufspeichern?

Auch für die Beantwortung dieser Frage boten EHRLICHs Versuche deutliche Anhaltspunkte dar. Es stellte sich bei denselben nämlich heraus, daß ein großer Teil der Farbstoffe, die von Hirngrau aufgenommen werden, gleichzeitig auch im Fettgewebe in beträchtlichen Mengen zur Ablagerung kommt, mit anderen Worten, daß die neurotropen Farbstoffe in der Mehrzahl der Fälle auch lipotrope sind. Da nun gerade die nervösen Organe sehr reich an fettähnlichen Substanzen, wie Cholesterin, Lezithin, Cerebrin und anderen Lipoiden sind, so lag es nahe, diese Stoffe für die Farbstoff- und Giftaufspeicherung im Gehirn verantwortlich zu machen, eine Auffassung, die, wie wir gleich sehen werden, in der Folgezeit eine glänzende Bestätigung und Erweiterung erfahren sollte.

Neurotropie und Lipotropie.

OVERTON untersuchte nämlich bei seinen Studien über vitale Färbung eine Reihe von Farbstoffen auf ihre Löslichkeit in Öl, Fetten und Fettsäuren, da er auf Grund anderer Beobachtungen zur Auffassung gelangt war, daß die Plasmahaut der Zellen eine ölartige Membran darstelle und daß deren Beschaffenheit von prinzipieller Bedeutung für die intravitale Aufnahme der Farbstoffe sein müsse. Er fand nun, daß zwar die untersuchten Pigmente in den gewöhnlichen ölartigen Substanzen unlöslich waren, daß sie sich aber den Cholesterinen und Lezithinen gegenüber in dieser Beziehung ganz anders verhielten: sämtliche vitalen Farbstoffe lösten sich mit großer Leichtigkeit in diesen Lipoiden, sowie in Protagon und Cerebrin auf, während die nichtvitalen sulfosauren Farbstoffe darin unlöslich waren. Was also EHRLICH aus seinen farbenanalytischen Studien nur mit großer Wahrscheinlichkeit erschlossen hatte, sehen wir durch diese Untersuchungen OVERTONs direkt nachgewiesen: nämlich die Fettlöslichkeit der betreffenden Farbstoffe und ihre Bedeutung für die intravitale Färbung.

Vitale Färbung.

Noch auf einem anderen Gebiete feierten jedoch diese Anschauungen EHRLICHs über die Verteilung der wirksamen Stoffe im Organismus glänzende Triumphe: nämlich auf dem Gebiete der Lehre von den Narkoticis. Nachdem bereits POHL im Jahre 1891 gezeigt hatte, daß die Aufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen für Chloroform auf ihrem Gehalt an Cholesterin und Lezithin beruht, waren es besonders die grundlegenden Studien von HANS MEYER und OVERTON über die Theorie der Alkoholnarkose, welche sichere Beweise in der genannten Richtung beibrachten. HANS MEYER kam nämlich auf Grund umfangreicher und sorgfältiger Untersuchungen zu der Anschauung, daß die Wirkungsstärke der verschiedenen indifferenten Narkotika unabhängig

Theorie der Narkose.

ist von ihren sonstigen chemischen Eigenschaften und nur bedingt wird durch den Verteilungskoeffizienten, der ihre Verteilung zwischen Wasser einerseits und den fettartigen Substanzen des Gehirns andererseits regelt. Ein Blick auf Tabelle A, welche die Versuchsresultate BAUMS, eines Schülers von HANS MEYER, enthält, wird diese Verhältnisse klarer machen als eine längere Auseinandersetzung. Der erste Stab dieser Tabelle enthält die Werte der Verteilungskoeffizienten $\frac{C \text{ Fett}}{C \text{ Wasser}}$ für eine Reihe von narkotisch wirkenden Mitteln der verschiedensten chemischen Konstitution. Da eine Bestimmung des Koeffizienten mit dem eigentlichen Nervenfett nicht durchführbar war, so wurde dasselbe durch Olivenöl ersetzt, in der allerdings bis zu einem gewissen Grade willkürlichen Voraussetzung, daß das letztere sich in seiner lösenden Kraft nicht allzusehr von den Lipoiden des Nervensystems unterscheiden dürfte. Der zweite Stab der Tabelle hingegen enthält die Schwellenwerte der einzelnen Narkotika, d. h. jene in Bruchteilen der Normallösung (1 Grammmolekül auf 1 Liter) ausgedrückten Konzentrationen, bei welchen die Versuchstiere, meist Froschlarven, die in der betreffenden Flüssigkeit schwammen, eben in einen Zustand von Narkose verfielen, der an dem Aussetzen gewisser Reflexe leicht zu erkennen war. Der Vergleich der beiden Stäbe untereinander zeigt außerordentlich klar, wie mit Abnahme des Verteilungskoeffizienten und damit der relativen Fettlöslichkeit die Schwellenwerte immer größer werden, also die zum Eintreten der Narkose erforderliche Giftkonzentration immer mehr zunimmt. Die kleinen Abweichungen von der Regel, die sich bei einzelnen Gliedern dieser Reihe erkennen lassen, sind wohl nur durch Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Verteilungsquotienten und der Schwellenwerte bedingt.

Fettlöslichkeit und narkotische Wirkung.

Tabelle A.

	Verteilungskoeffizient: $\frac{C \text{ Fett}}{C \text{ Wasser}}$	Schwellenwert in Bruchteilen der Normallösung
Trional	4,46	0,0018
Tetronal	4,04	0,0013
Butylchloralhydrat .	1,59	0,0020
Sulfonal	1,11	0,0060
Bromalhydrat . .	0,66	0,0020
Triazetin	0,3	0,01
Diazetin	0,23	0,015
Chloralhydrat . . .	0,22	0,02
Äthylurethan . . .	0,14	0,04
Monazetin	0,06	0,05
Methylurethan . .	0,04	0,4

Eine weitere sehr interessante Bestätigung hat HANS MEYERS Theorie durch die Versuche seiner Schüler DOHRN und NACKE erfahren, deren Resultate in Tabelle B aufgeführt sind. Da sich nämlich die Verteilung einer Substanz zwischen Wasser und Öl mit der Temperatur ändert, so mußte, wenn die Theorie richtig ist, auch die Wirkungsintensität der betreffenden Narkotika mit der Temperatur variieren, eine Folgerung, die sich tatsächlich als richtig herausgestellt hat. So nehmen z. B. die Teilungskoeffizienten für Azeton, Äthylalkohol und Chlorhydrat

Tabelle B.

	Verteilungskoeffizient bei		Wirkungsstärke $\frac{1}{S}$ bei	
	3°	30—36°	3°	30—36°
Salizylamid . . .	22,2	14,0	1300	600
Benzamid	0,67	0,43	500	200
Monazetin	0,099	0,066	90	70
Äthylalkohol . . .	0,026	0,047	3	7
Chloralhydrat . . .	0,053	0,236	50	250
Azeton	0,146	0,235	3	7

mit der Temperatur zu, und in gleicher Richtung bewegen sich die Wirkungsstärken dieser Narkotika, gemessen durch das Reziproke ihrer Schwellenwerte. Umgekehrt nehmen Fettlöslichkeit und Wirkungswert bei Salizylamid, Benzamid und Monazetin mit der Temperatur nicht unbeträchtlich ab. Endlich sei noch eine sehr interessante Beobachtung von Pauli hier erwähnt, welche die Wichtigkeit der Lipoidlöslichkeit für die pharmakodynamische Wirkung gewisser Stoffe aufs schlagendste demonstriert: Während nämlich von dem — als Salz — nicht lipoidlöslichen Rhodannatrium 8—10 g in den Kreislauf eingeführt werden müssen, um beim Hund eine foudroyante tödliche Rhodanvergiftung zu erzeugen, genügen von dem Amylester der Rhodanwasserstoffsäure schon wenige Tropfen, welche offenbar wegen ihrer leichten Löslichkeit in den Zellipoiden außerordentlich rasch gespeichert werden und so einen Effekt erzielen, der bei dem Rhodansalz erst durch einen kolossalen Überschuß erzeugt werden kann. — Alle diese Tatsachen, die wir hier kurz angeführt haben, sprechen vollkommen eindeutig dafür, daß die Lokalisation gewisser chemischer Substanzen (Narkotika, Antipyretika und Farbstoffe) nicht durch chemische Affinitäten, sondern durch die physikalischen Löslichkeitsverhältnisse bestimmt wird. Höchstens könnte noch von lockerer Salzbildung die Rede sein. In demselben Sinne ist zu deuten, daß die verschiedensten Gifte, Alkaloide, Phenole, Anilin, Antipyrin, Thallin usw. durch geeignete einfache Extraktionsmittel den Geweben, in welchen sie aufgespeichert waren, wieder entzogen werden können, was unmöglich wäre, wenn, wie Loew angenommen hat, eine Fixierung derselben durch chemische Bindung stattgefunden hätte. Auch die große Flüchtigkeit der Wirkung der meisten dieser Stoffe, die Schnelligkeit der Elimination und andere Gründe mehr sprechen entschieden gegen eine feste synethische Verankerung derselben in den Geweben.

Weitere Gründe für die physikalische Speicherung.

Bei den Farbstoffen gesellt sich hierzu noch ein weiteres Argument, das durch die Farbnuance geliefert wird, in welcher die verschiedenen Organe intravital gefärbt erscheinen. Würde nämlich die Fixation dieser Pigmente in den Geweben durch substitutive chemische Prozesse bedingt sein, indem etwa hierbei Amidogruppen durch Aldehydreste ersetzt würden und dergleichen, so wäre zu erwarten, daß sich hierbei eine Farbenänderung einstellen würde, wie sie häufig zu beobachten ist, wenn gewisse chemische Gruppen in Farbbasen eingeführt werden. Ehrlich konnte jedoch niemals, trotz eigens auf diesen Punkt gerichteter Versuche, in irgend einem Falle und in irgend einem Organe eine solche durch substitutive Prozesse veranlaßte Farbenänderung

beobachten. Überdies sind manche der für die vitalen Färbungsversuche geeignetsten Farbstoffe, wie z. B. das Methylenblau, für synthetische Eingriffe fast unzugänglich, so daß nur durch Einwirkung stärkster Reagentien, wie Schwefelsäure und hohe Temperaturen, neue Gruppen in das fertige Molekül eingeführt werden können. Es ist klar, daß unter diesen Umständen eine synthetische Bindung dieses Farbstoffes in den Geweben absolut ausgeschlossen ist und daß dessen Lokalisation in den verschiedenen Organen, wie bereits auseinandergesetzt, auf andere, nämlich physikalische Kräfte zurückgeführt werden muß. — Wie wir sehen, kann also der geschilderte Verteilungsmodus der Gifte im Organismus als vollkommen sichergestellt gelten, und an Beispielen für denselben besteht absolut kein Mangel.

Speicherung durch chemische Kräfte.

Nicht ganz so leicht ist es, für die Verteilung giftiger Substanzen auf Grund chemischer Affinitäten sichere und ganz einwandsfreie Tatsachen beizubringen. Zwar haben wir, wie aus dem folgenden hervorgehen soll, allen Grund zu der Annahme, daß die meisten Toxine durch chemische Kräfte in den Zellen und Geweben fixiert werden, es läßt sich jedoch bis jetzt immer nur ein wenn auch gewiß sehr plausibler und einleuchtender Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür erbringen.

Verschwinden der Toxine aus der Blutbahn.

Daß Gifte bakterieller Natur überhaupt von den Geweben gebunden und dem Kreislaufe entzogen werden, ist nicht schwer zu zeigen und bereits seit langem bekannt. Bringt man nämlich entsprechende, nicht allzugroße Mengen von Toxinen in die Blutbahn empfänglicher Tiere, so verschwinden sie außerordentlich rasch aus dem Kreislauf, ohne jedoch etwa durch den Harn ausgeschieden zu werden. Wie Dönitz zeigen konnte, beginnt diese Bindung des Giftes von dem Momente ab, wo es im Blute erscheint, und geht so rasch vor sich, daß bei schwerer Vergiftung die tödliche Dosis bereits innerhalb 4—8 Minuten durch die Gewebe absorbiert ist. Demgegenüber vermag das Gift sich im Blute unempfänglicher Tierspezies oft außerordentlich lange zu halten. So erwähnt Metschnikoff, daß eine bei 20° gehaltene Eidechse, welcher man eine für Mäuse 500fach tödliche Tetanustoxinmenge eingespritzt hatte, noch 2 Monate nach der Injektion so viel Gift enthielt, daß 0,1 ccm des Blutes bei Mäusen Starrkrampf mit letalem Ausgange hervorrief. Bei unempfänglichen Warmblütern hält sich zwar das Gift bei weitem weniger lange im Blute, es kann aber, wie beim Huhne, dem Tetanusgift eingespritzt wurde, doch immerhin tagelang dauern, ehe es aus dem Kreislauf verschwunden ist.

Giftbindung in vitro.

Auch in vitro läßt sich die giftbindende Fähigkeit gewisser Organe und Organbestandteile ohne Schwierigkeit nachweisen. Mischt man z. B., wie dies Wassermann und Takaki getan haben, eine Tetanusgiftlösung mit einer Emulsion frischer Gehirnsubstanz, zentrifugiert nach kurzem Stehen und benutzt das klare Filtrat zur Giftprüfung, so findet man dasselbe — geeignete Mengenverhältnisse vorausgesetzt — vollkommen ungiftig. Das Toxin muß also von den geformten Elementen der Gehirnaufschwemmung absorbiert und der Flüssigkeit entzogen worden sein. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß Emulsionen von gekochtem Gehirn sich als völlig unwirksam erwiesen und kein Gift mehr zu absorbieren imstande waren. Man muß also wohl annehmen, daß die giftbindenden Bestandteile des Gehirns durch die Siedetemperatur zerstört werden.

Ein weiteres instruktives Beispiel für die Absorption von Toxinen durch tierische Zellen liefert das von den Staphylokokken produzierte,

blutkörperchenlösende Staphylolysin. Läßt man nämlich ein solches Toxin bei 0° einige Stunden lang auf Kaninchenerythrozyten einwirken, so ist aus der abzentrifugierten Flüssigkeit nach dieser Zeit alles Lysin verschwunden und so fest an die Blutkörperchen verankert, daß es ihnen selbst durch öfters Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung nicht mehr entrissen werden kann. Ganz ähnlich verhält sich ein zweiter von den Staphylokokken produzierter Giftstoff, das sogenannte Leukozidin, den weißen Blutkörperchen gegenüber.

Giftbindung und Giftempfindlichkeit.

Charakteristisch für diese Absorptionswirkung der Zellen und Gewebe ist nun, daß sie in vielen Fällen nachweislich in inniger Beziehung zu ihrer Giftempfindlichkeit steht. Einige Beispiele mögen diese wichtige Tatsache erläutern. Säugetiere sind im allgemeinen sehr empfänglich für das Tetanustoxin, während sich viele Kaltblüter, wie Eidechse und Schildkröte, vollkommen refraktär dagegen verhalten. Aus dem Früheren wissen wir auch bereits, daß nur beim empfänglichen Warmblüter eine rasche Entfernung des Giftes aus dem Kreislaufe stattfindet, während es in der Blutbahn der Eidechse monatelang im freien Zustande zirkulieren kann. Dementsprechend ist die Gehirnsubstanz vom Menschen, Pferd, Meerschweinchen und Kaninchen bei Versuchen in vitro mit sehr starker toxinbindender Kraft ausgestattet, das Schildkrötenhirn jedoch in dieser Beziehung fast vollkommen unwirksam. — Noch deutlicher tritt dieser merkwürdige Parallelismus zwischen Giftempfindlichkeit und Bindungsvermögen bei gewissen tierischen Giftstoffen hervor, die nach allen ihren Eigenschaften den Bakterientoxinen außerordentlich nahe stehen. So enthält die Kreuzspinne ein hämolytisches, blutkörperchenlösendes Gift, das speziell den roten Blutzellen des Kaninchens gegenüber von so eminenter Wirksamkeit ist, daß der Giftgehalt einer einzigen Spinne von etwa $1^1/_2$ g Gewicht hinreichen würde, um ca. $2^1/_2$ Liter Kaninchenblut vollkommen zu zerstören. Meerschweinchen- und Hundeblut ist hingegen selbst für größere Mengen des Arachnolysins vollkommen unempfindlich. Sachs konnte nun zeigen, daß die Stromata der resistenten Blutarten nicht imstande sind, das Kreuzspinnengift aus seiner Lösung zu absorbieren, während die Stromata der Kaninchenerythrozyten sehr beträchtliche Absorptionswirkungen entfalten. Fast noch instruktiver ist jedoch die folgende, ebenfalls von Sachs gefundene Tatsache. Auch für das Blut erwachsener Hühner stellt das Arachnolysin ein außerordentlich wirksames Gift dar. Das Blut eben ausgeschlüpfter Hühnchen ist jedoch, wie das der obenerwähnten Säugetiere, dagegen absolut resistent. Prüfte nun Sachs die giftbindende Kraft dieser beiden Blutzellenarten gegenüber dem Arachnolysin, so ergab sich auch hier wieder derselbe typische Unterschied zwischen den empfindlichen und den unempfindlichen Elementen: nämlich starke Absorption durch die Erythrozyten der erwachsenen Tiere, vollkommenes Fehlen bindender Eigenschaften bei den Blutkörperchen ganz junger, eben ausgeschlüpfter Küchlein. Eindringlicher läßt sich die innige korrelative Beziehung, die zwischen Giftbindung und Giftwirkung besteht, wohl kaum demonstrieren, als durch diese interessanten Versuche, für die sich übrigens auch bei manchen anderen hämolytischen Giftstoffen Analogien beibringen ließen.

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß auch manche für die Toxine vollkommen unempfindliche Organe und Zellen mit hohen giftbindenden Fähigkeiten ausgestattet sein können. Während z. B. alle Organe des Meerschweinchens mit

Ausnahme des Gehirns sich vollkommen unfähig erwiesen, das Tetanusgift zu binden, zeigten nach Versuchen von WASSERMANN Milz und Leber des Kaninchens deutliche absorbierende Eigenschaften, ein Unterschied, der, wie wir noch sehen werden, nicht ohne Bedeutung für die verschiedene Giftempfindlichkeit dieser beiden Tierspezies sein dürfte.

Wir wollen jedoch hier nicht länger bei diesen interessanten Verhältnissen, die uns noch bei der Besprechung der antitoxischen Immunität zu beschäftigen haben werden, verweilen, sondern wollen nur darauf hinweisen, daß die geschilderten eigentümlichen, sozusagen kapriziösen Bindungsverhältnisse der Toxine am ehesten durch Annahme chemischer Affinitäten ihre Erklärung finden dürften. In demselben Sinne spricht die außerordentliche Zähigkeit, mit welcher die einmal gebundenen Toxine von den Geweben festgehalten werden, und die es unmöglich macht, sie ihnen mit Hilfe der gewöhnlichen indifferenten Extraktionsmittel wieder zu entreißen, was ja, wie bereits erwähnt, bei den nur durch physikalische Kräfte festgehaltenen Alkaloiden ohne Schwierigkeit gelingt.

Entgiftung durch Giftbindung.

Noch beweisender für die chemische Natur jener Vorgänge, die sich bei der Giftspeicherung zwischen Geweben und Toxinen abspielen, scheint jedoch die hierbei eintretende Entgiftung der letzteren zu sein. Prüften WASSERMANN und TAKAKI bei ihrem früher geschilderten Experiment den abzentrifugierten und mit Toxin beladenen Gehirnbrei auf seine Giftigkeit, so fand sich derselbe ebenso unwirksam, wie die klare überstehende Flüssigkeit: mit der Giftbindung war also eine Inaktivierung des Tetanustoxins einhergegangen. Die Gehirnsubstanz verhielt sich somit gegenüber dem Toxin ganz ähnlich wie ein typisches Antitoxin, und wir werden noch später des näheren auszuführen haben, daß die zwischen Toxin und Antitoxin ablaufenden Reaktionen mit größter Wahrscheinlichkeit als chemische aufgefaßt werden müssen und mit den Neutralisationsvorgängen zwischen Säuren und Basen in Parallele zu setzen sind. Bei einer rein physikalischen Speicherung, wie sie etwa bei den Alkaloiden eintritt, wäre eine derartige Entgiftung kaum zu beobachten.

Es lassen sich nun in der Tat Beispiele anführen, wo das Tetanusgift zwar in gewissen Organen abgelagert, aber nicht entgiftet, also wohl auch nicht chemisch gebunden wird, ganz wie die Alkaloide. METSCHNIKOFF injizierte nämlich Skorpionen sehr bedeutende Mengen des Toxins und konnte konstatieren, daß das Blut der Tiere, die vollständig gesund blieben, schon nach wenigen Tagen absolut giftfrei war. Hingegen fand sich die Leber noch nach vielen Monaten toxinhaltig und vermochte bei Mäusen typischen Tetanus hervorzurufen. Obwohl also die Leber des Skorpions das Tetanustoxin in hohem Grade aufzuspeichern vermochte, kamen demselben keine antitoxischen Eigenschaften zu, woraus man schließen darf, daß in diesem Falle die Lokalisation des Giftes durch andere Kräfte erfolgte, als bei dem mehrfach erwähnten WASSERMANNschen Versuche. Gerade dieser Gegensatz läßt also die chemische Natur des Absorptionsvorganges zwischen Toxin und Hirnbrei um so wahrscheinlicher erscheinen, und in der Tat hat sich eine große Anzahl namhafter Forscher dieser Auffassung rückhaltlos angeschlossen. Andererseits soll jedoch nicht verschwiegen werden, daß einige Forscher, darunter METSCHNIKOFFS Autorität, die entgiftende Kraft der Gehirnsubstanz auf ihren Gehalt an Lipoiden beziehen, da in der Tat manche Fette ähnliche Wirkungen entfalten. So konnten

Kempner und Schepilewsky nicht nur durch Gehirnbrei, sondern auch durch Lezithin, Cholesterin und Tyrosin die Wirkungen des Botulismustoxins paralysieren, und Metschnikoff erklärt sich die geringe entgiftende Wirkung mancher Kaltblütergehirne geradezu durch deren geringen Fettgehalt. Auch die Fixation eines hämolytisch wirkenden Giftes, des Saponins, durch die roten Blutkörperchen geschieht, wie Ransom nachweisen konnte, durch das in diesen Zellen enthaltene Cholesterin, also wohl auf Grund physikalischer Kräfte, und es liegt daher nahe, die früher aufgezählten Tatsachen, die sich auf die Bindung des Staphylolysins und besonders des Arachnolysins bezogen, hierzu in Parallele zu setzen. Ob diese Analogisierung wirklich berechtigt ist, ist wohl heute noch nicht mit absoluter Sicherheit zu entscheiden.

Chemische Giftbindung und Antikörperproduktion.

Es besteht jedoch zwischen den sicher auf physikalischem Wege gespeicherten Alkaloiden, Glykosiden usw. einerseits und den echten Toxinen andererseits noch ein, wie es scheint, fundamentaler Unterschied, der mit der Art der Bindung dieser beiden Giftkategorien in Zusammenhang stehen dürfte. Nur die echten Toxine vermögen nämlich bei ihrer fortgesetzten Einverleibung in den Tierkörper die Bildung von Antitoxinen auszulösen. Dagegen ist es noch nicht gelungen, gegen irgend eine Substanz bekannter chemischer Konstitution ein Antitoxin zu erzeugen. Alle in dieser Richtung mit den verschiedensten Alkaloiden und Glykosiden, auch mit Saponin angestellten Versuche haben ein negatives Resultat ergeben, und wir werden bei Besprechung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie noch darzulegen haben, daß gerade diese wichtige Tatsache mit für die chemische Natur der Toxinbindung durch die Gewebe sprechen dürfte. Einwandfreie Beweise gegen diese besonders von Ehrlich vertretene Auffassung liegen jedenfalls bis jetzt nicht vor.

Bisher haben wir immer angenommen, daß die von den Mikroorganismen produzierten Toxine, deren Verteilung im Organismus wir studieren wollten, auf dem Wege der Lymph- und Blutkapillaren von ihrem Entstehungsort in den Kreislauf gelangen und von da aus den verschiedenen Organen zugeführt werden.

Giftwanderung in den Nerven.

Vor einiger Zeit haben wir nun einen weiteren, bis jetzt allerdings erst für ein ein einziges Gift, das Tetanustoxin, erwiesenen Verteilungsmodus kennen gelernt, bei welchem ein anderer im Organismus vorgebildeter Weg benutzt wird, um das Toxin an die giftempfindlichen Organe heranzubringen: nämlich die motorischen Nerven. Meyer und Ransom konnten nämlich bei ihren schönen Untersuchungen über den Tetanus feststellen, daß das einem Kaninchen oder Meerschweinchen subkutan unter die Haut eines Hinterbeines eingespritzte Gift sich reichlich in dem Nerv. ischiadicus derselben Seite nachweisen läßt, während Hirn, Rückenmark und die anderen Gewebe, auch in der unmittelbaren Umgebung des genannten Nerven, keine Spur davon enthalten. Morax und Marie haben dann diese Befunde in mehrfacher Richtung erweitert, indem sie zeigen konnten, daß diese Giftaufnahme durch den Nerven an die Integrität des Achsenzylinders gebunden ist. Durchschneidet man nämlich den Ischiadicus vor der Toxininjektion, so kann derselbe noch etwa zwei Tage lang das Gift ebenso aufnehmen wie ein normaler Nerv, nur braucht er hierzu bedeutend längere Zeit. Während z. B. ein normaler Ischiadicus schon 1½ Stunden nach der Injektion gifthaltig angetroffen wird, findet sich das Gift in dem durchtrennten Nerven erst nach 24 Stunden. Ist jedoch nach etwa

6 Tagen bereits eine Degeneration des durchtrennten Achsenzylinders eingetreten, so findet überhaupt keine Giftaufnahme von seiten des Nerven mehr statt.

Da nun bei dem durchschnittenen Nerven das Toxin stets nur in dem distalen Ende, das mit dem Muskelapparat noch in Verbindung steht, gefunden wird, niemals hingegen im proximalen Stücke, so folgt, daß das Gift nicht durch die Gefäßkapillaren, die ja auch in dem zentralen Stumpfe erhalten sind, in den Nerven gelangen kann, sondern nur durch die intramuskulären Endapparate. Aus weiteren Versuchen ergab sich, daß das Toxin nur in zentripetaler Richtung wandert und nicht umgekehrt. Ein sehr ingeniöser Versuch von Meyer und Ransom ist geeignet, diese Verhältnisse anschaulich zu demonstrieren: wurde nämlich in den rechten Ischiadicus eines Kaninchens Tetanusantitoxin injiziert und dann an beiden Beinen subkutan Tetanusgift eingespritzt, so blieb das rechte Bein vollkommen frei, während das linke in vollkommen typischer Weise tetanisch wurde. Es war also durch die Antitoxininjektion der im Nerven gelegene Weg zu den Rückenmarkszentren für das Toxin gesperrt worden und auf diese Weise das rechte Bein vor dem Starrkrampf geschützt geblieben.

Da nun derselbe Versuch auch bei intravenöser Applikation des Giftes ganz das gleiche Resultat ergab, so folgern Meyer und Ransom weiter, daß das Tetanusgift überhaupt nicht direkt durch die Blut- und Lymphgefäße an die Zentralorgane heranzutreten vermag, sondern unter allen Umständen nur auf dem Wege der Nerven dahin gelange, eine Auffassung, die, wie man sieht, von den bisherigen Anschauungen sehr wesentlich abweicht. Durch welche Art von Kräften das Toxin in die motorischen Nervenendigungen hineingetrieben wird, darüber äußern Meyer und Ransom keine bestimmte Vorstellung. Zur Erklärung des Gifttransportes nehmen jedoch die beiden Forscher die Existenz einer dauernden lebhaften Protoplasmaströmung in den Neuronen an und weisen darauf hin, daß auch für eine andere Erkrankung eine Wanderung des Virus längs der Nervenbahnen sehr wahrscheinlich gemacht wurde: nämlich für die Lyssa. Allerdings nimmt man in diesem Falle nicht einen Gifttransport, sondern eine Wanderung des Erregers selbst gegen die Zentren hin an. Ob endlich ein derartiger Strömungsvorgang im Nerven auch für andere toxische Erkrankungen, vielleicht auch für die lokalisierten Nervenstörungen bei chronischen Metallvergiftungen in Betracht kommt, werden spätere Forschungen lehren müssen. Jedenfalls bedeuten die grundlegenden Untersuchungen von Meyer und Ransom eine außerordentlich wertvolle Bereicherung unserer Kenntnisse über die Verteilung der Gifte im Organismus.

Wir haben versucht, die Prinzipien der Giftverteilung und Giftspeicherung in den Geweben, soweit dies unsere heutigen Kenntnisse erlauben, in Kürze darzulegen. Dadurch ist natürlich aber nur ein wenn auch nicht unwesentlicher Teil der Giftwirkung dem Verständnis näher gerückt. Vom Momente der Giftspeicherung in den verschiedenen Zellterritorien an beginnen ja erst jene intimeren chemischen oder biologischen Vorgänge, welche die Funktionsstörungen und Schädigungen des Protoplasmas, also den eigentlichen Vergiftungsprozeß bedingen und deren Details sich einstweilen noch einer genaueren Analyse entziehen.

Giftempfindlichkeit und Giftzerstörung.

Daß hierbei aber, neben der zu supponierenden spezifischen Giftempfindlichkeit des betreffenden Zellinhaltes, auch noch andere Faktoren in Betracht kommen können, lehrt eine interessante Mitteilung von Straub. Bei Studien über das Eindringen von Alkaloiden in lebende Zellen, speziell in die Muskulatur des Ventrikels einer marinen Schnecke, Aplysia limacina, konnte Straub nämlich konstatieren, daß Strychnin trotz bedeutender Speicherung dennoch fast unwirksam blieb und konnte nachweisen, daß der Grund hiervon mit größter Wahrscheinlichkeit in der außerordentlich raschen Zerstörung dieses Giftes am Orte der Speicherung, also im Schneckenherzen zu suchen sein dürfte.

Straub unterscheidet daher auf Grund seiner Versuche folgende drei Gruppen von Alkaloiden:

I. wirksame:
sie werden maximal gespeichert und nicht zerstört (Typus: Veratrin);

II. unwirksame:
a) solche, die gespeichert, aber rasch zerstört werden (Typus: Strychnin);
b) solche, die nicht gespeichert und nicht zerstört werden (Typus: Curarin).

Daß derartige Tatsachen, wenn sich ihre allgemeine Gültigkeit herausstellen sollte, von größter Bedeutung für die Theorie der Giftwirkungen sein müssen, ist wohl einleuchtend. —

Schicksal der Gifte im Darmkanal.

Es obliegt uns nun noch, das Bild, das wir von dem Verhalten der Gifte im tierischen Organismus zu entwerfen versucht haben, nach einer Richtung hin zu vervollständigen, indem wir noch das Schicksal der Bakteriengifte im Darmkanal einer kurzen Betrachtung unterziehen wollen.

Seit langem ist bekannt, daß unsere Versuchstiere gegen die Einführung der meisten Toxine in den Verdauungstrakt ganz unempfindlich sind. So kann man, wie Gibier gezeigt hat, enorme Dosen von Tetanusgift Hunden, Kaninchen oder Meerschweinchen per rectum applizieren, ohne daß dieselben erkranken, und ganz ähnlich sind die Resultate bei stomachaler Einverleibung dieses und anderer Toxine. Auch das den bakteriellen Giftstoffen in vieler Beziehung außerordentlich nahestehende Schlangengift macht von dieser Regel keine Ausnahme und wird selbst in hohen Vielfachen der tödlichen Menge vom Magen aus ohne Anstand vertragen.

Demgegenüber ist das Botulismustoxin nicht nur bei subkutaner und intravenöser Applikationsweise von außerordentlicher Wirksamkeit, sondern vermag auch vom Magen aus in ganz minimalen Dosen die schwersten Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. 1—2 Tropfen einer Gelatinekultur oder 0,01 ccm einer Zuckerbouillonkultur bilden nach van Ermengem für den Affen und das Meerschweinchen die häufig schon binnen 24—36 Stunden zum Tode führende Dosis.

Auch das Rizin, der wirksame Bestandteil der Rizinussamen, wirkt vom Verdauungstrakt aus, wenn auch bei weitem schwächer als bei direkter Einführung in die Gewebe; ja Ehrlich konnte sogar, wie wir noch sehen werden, Tiere durch Rizinfütterung in typischer Weise gegen die Wirkung dieses Giftes immunisieren.

Worin haben nun diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Giftstoffen ihren Grund?

Zwei Hauptmöglichkeiten haben wir hierbei ins Auge zu fassen. Entweder sind nämlich diejenigen Toxine, welche vom Magendarmkanal aus unwirksam bleiben, nicht resorptionsfähig, vermögen also nicht die schützende Schleimhautschicht zu passieren; oder aber sie werden im Verdauungstrakte auf irgend eine Weise zerstört und unschädlich gemacht. Eine derartige Entgiftung könnte nun wieder durch verschiedene Agentien bewirkt werden: durch die mannigfaltigen Fermente und Sekrete, die vom Verdauungstrakt und seinen Drüsen abgesondert werden; oder durch die lebende Schleimhaut als solche, oder endlich durch die Tätigkeit der unzähligen Mikroorganismen, die im Darminhalt ihr saprophytisches Dasein führen und sich nachweisbar an der Zersetzung der Nahrungsstoffe mit beteiligen.

Entgiftung im Darmkanal.

Welche von diesen verschiedenen Möglichkeiten tatsächlich zu Recht besteht, konnte natürlich nur das Experiment ergeben.

Carrière hat nun zur Entscheidung dieser Fragen die folgenden Versuche angestellt. Zunächst erhielten Kaninchen mit Hilfe der Schlundsonde etwa 20 ccm Tetanustoxin oder Schlangengift in den Magen eingeführt, worauf ihnen das Rektum unterbunden wurde. Am nächsten Tage wurden die Tiere dann getötet, der Inhalt des Verdauungstraktes gesammelt, gewaschen, filtriert und das Filtrat auf seinen Giftgehalt geprüft. Es ergab sich, daß kein einziges der mit dieser Flüssigkeit behandelten Tiere an Tetanus erkrankte, daß also das Gift vollkommen aus dem Darminhalt der gefütterten Tiere verschwunden war. Wäre nun bloß die mangelnde Resorptionsfähigkeit dieser Gifte als die Ursache ihrer Unwirksamkeit zu betrachten, so hätten sich dieselben natürlich unverändert in den Darmkontentis wiederfinden müssen. Da dies jedoch, wie gesagt, nicht der Fall war, so mußte also die erste der genannten Möglichkeiten mit Recht als unzutreffend ausgeschlossen werden, und es mußte also in irgendwelcher Form eine Entgiftung oder Zerstörung der Toxine stattgefunden haben, deren Mechanismus noch weiter zu studieren war.

Sind nun vielleicht die Darmbakterien an dieser Inaktivierung der eingeführten Gifte beteiligt? Carrière hat diese Frage in doppelter Weise zu beantworten gesucht: durch Versuche in vitro und in vivo. Bringt man zunächst Tetanusgift oder Schlangengift im Reagenzglas mit Kaninchenfaeces zusammen und überläßt das Gemisch durch 24 Stunden der Brüttemperatur, so zeigt sich das Tetanustoxin zwar merklich in seiner Wirksamkeit geschwächt, das Schlangengift hingegen ist vollkommen unverändert geblieben. In vitro scheinen somit die Darmbakterien nur sehr unbedeutenden Einfluß auf die Aktivität der Toxine zu nehmen. Aber auch die Tierversuche führten zu genau dem gleichen Ergebnis. Kaninchen wurden zu diesem Zwecke laparotomiert, eine Darmschlinge von 10—15 cm Länge abgebunden und in dieselbe eine entsprechende Toxinmenge eingespritzt. Nach 24 Stunden wurde dann der in der Schlinge zurückgebliebene Inhalt untersucht, wobei sich das Schlangengift wieder vollkommen unverändert vorfand, während das Tetanustoxin auch bei dieser Versuchsanordnung eine geringe Abschwächung erlitten hatte. Allerdings äußerte sich dieselbe nur darin, daß die mit dem filtrierten Schlingeninhalt injizierten Tiere etwas später unter den typischen tetanischen Krampf-

Wirkung der Darmbakterien.

anfällen zugrunde gingen als die Kontrolltiere, welche entsprechende Mengen des reinen Toxins erhalten hatten.

Wirkung der Fermente des Darmkanals.

Da man somit nach diesen Experimenten weder der Tätigkeit der Mikroben noch der lebenden Darmschleimhaut eine wesentliche Rolle bei der Giftzerstörung im Verdauungstrakt zuschreiben kann, so weisen bereits diese Tatsachen mit gebieterischer Notwendigkeit auf die Fermente als die wahrscheinliche Ursache der besprochenen Entgiftungsvorgänge hin.

Durch eine letzte Reihe von Versuchen gelang es nun Carrière in der Tat, die Beweiskette zu schließen, indem er die genannten beiden Gifte direkt mit Ptyalin, Pepsin, Trypsin und mit Galle zusammenbrachte, was übrigens zum Teil schon vor ihm von anderen Forschern, wie Nencki, Sieber, Schoumow-Simanowsky geschehen war. Das Ergebnis dieser Experimente zeigt die nachstehende kleine Tabelle, aus welcher hervorgeht, daß in der Tat den Verdauungsfermenten eine sehr beträchtliche giftzerstörende Kraft innewohnt, während sich die Galle erst bei Verwendung sehr großer Dosen wirksam erwies.

	Tetanusgift	Schlangengift
Ptyalin	Starke Schwächung	Starke Schwächung
Pepsin	Starke Schwächung	Fast vollkommene Zerstörung
Pankreatin	Zerstörung	Zerstörung
Galle	Geringe Schwächung	Geringe Schwächung
Darmbakterien	Geringe Schwächung	Fast unverändert

Die Hauptrolle bei der Entgiftung dieser beiden Substanzen scheint somit dem Trypsin, dem Eiweiß spaltenden Fermente des Pankreas, zuzukommen. Von diesem Gesichtspunkte aus erscheint es gewiß interessant, daß sowohl das Botulismustoxin, das ja normalerweise vom Darmkanal aus zur Wirkung gelangt, als insbesondere das Rizin sich durch bedeutende Widerstandsfähigkeit diesen Fermenten gegenüber auszeichnet. Ist es doch Jakoby vor nicht allzulanger Zeit gelungen, das Rizin durch anhaltende Trypsinverdauung so weit von den anhaftenden Eiweißkörpern des Rizinussamens zu trennen, daß es keine der üblichen Eiweißreaktionen mehr erkennen ließ. Es dürften somit nur jene Toxine oder toxinähnlichen Gifte imstande sein, vom Verdauungstrakt aus zu wirken, welche durch dessen Fermente keine Zerstörung und Entgiftung erfahren.

Literatur.

Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885.
Ders., v. Leyden-Festschrift (1898, 1902).
Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901.
Meyer, H., Arch. f. experim. Pathol. 1899—1901.
Overton, Jahrb. f. wissensch. Botanik, 1900.
Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Metschnikoff, Die Immunität bei Infektionskrankheiten, übersetzt v. Meyer, 1902.
Wassermann und Takaki, Berliner klin. Wochenschr., 1898.
Sachs, Hofmeisters Beiträge, Bd. II, 1902.
Meyer und Ransom, Arch. f. experim. Pathol., 1903.

Lichtwitz, Arch. f. experim. Pathol., Bd. LVIII, 1908.
Morax und Marie, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902 und 1903.
Straub, Pflügers Archiv, Bd. XCVIII, 1903.
Gibier, Sem. médic., 1896.
van Ermengem, Kolle-Wassermanns Handbuch, 1903.
Carrière, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899; Compt. rend. de la société de biol., 1899.
Jakoby, Hofmeisters Beiträge, 1901.
Nencki und Schoumoff-Simanowsky, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXII, 1898.

V. Inkubationsdauer. Virulenz.

Inkubationsdauer der Giftwirkungen.

Wir haben im vorhergehenden Abschnitte die Verteilung der Giftstoffe im Organismus und deren Gesetze in den Grundzügen kennen gelernt und gesehen, wie dieselben zum Teil auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen, zum Teil auf dem Wege der Nervenfasern zu den giftempfindlichen Organen gelangen, um daselbst entweder durch chemische oder durch physikalische Kräfte (Löslichkeitsverhältnisse und dergleichen) fixiert und aufgespeichert zu werden. Es geht aus dieser Darstellung mit Notwendigkeit hervor, daß zwischen der Einverleibung des Giftes, auf welche Weise dieselbe auch geschehen möge, und dem Momente, wo sich die ersten Wirkungen der Vergiftung zu offenbaren beginnen, eine gewisse Zeit vergehen muß, welche zum mindesten für den Transport des Giftes vom Orte der Applikation bis zum Orte der Wirkung in Anspruch genommen werden muß. Damit sind wir aber bei einem wichtigen Begriffe angelangt, bei dem Begriffe der Inkubationsdauer der Giftwirkungen, mit welchem wir uns nun etwas näher zu beschäftigen haben.

Einfluß der Applikationsstelle des Giftes.

Es ist nach dem bereits Gesagten selbstverständlich, daß die Inkubationsdauer nicht unwesentlich durch die Örtlichkeit beeinflußt wird, an welcher das Gift in den Organismus gebracht wird. Gelangt dasselbe z. B. in den Magendarmkanal, so hat es zunächst die Schleimhaut mit ihren verschiedenen Gewebsbestandteilen zu passieren, ehe es in die Blut- und Lymphgefäße übertreten und von da aus den einzelnen Organen zugeführt werden kann. Die bis zum Eintreten der Wirkung verstrichene Zeit wird natürlich erheblich gekürzt, wenn das Gift sofort in die Blutbahn gebracht wird. Vorausgesetzt ist dabei nur, daß dasselbe direkt aus den Blut- und Lymphkapillaren an die giftempfindlichen Teile herantreten kann. Ist dies nicht der Fall, wie dies Meyer und Ransom z. B. für das Tetanusgift behaupten, und muß das Gift etwa erst durch die peripheren Nervenendigungen in den Nerven eintreten und von da längs der Achsenzylinder ins nervöse Zentralorgan fortgeleitet werden, dann kann natürlich auch die intravenöse Injektion die Inkubationsdauer nicht wesentlich verkürzen. Dies läßt sich in der Tat beim Tetanus konstatieren. Dagegen tritt hier, wie Meyer und Ransom zeigen konnten, eine wesentliche Abkürzung der Inkubationsdauer ein, wenn das Gift direkt in den Nerven eingespritzt wird, und noch rascher treten die tetanischen Erscheinungen auf, wenn die Giftinjektion unmittelbar in das Lumbalmark vorgenommen wird.

Einfluß des Resorptionsweges.

Da die Fortleitung des Giftes in den Achsenzylindern der Nerven, auch wenn man in denselben mit Meyer und Ransom eine noch so lebhafte Protoplasmaströmung annimmt, zweifellos unter viel ungünstigeren Bedingungen vor sich geht, als seine Verbreitung auf dem Lymph-

oder Blutwege, so erklärt sich hiernach wenigstens zum Teil die lange Inkubationsdauer, die man bei der Tetanusvergiftung etwa im Gegensatz zur Strychninvergiftung beobachtet.

Für die Katze beträgt z. B. die Zeit, die zwischen der Giftapplikation und dem Beginn der Muskelstarre und des Reflextetanus liegt, auch bei subkutaner oder intravenöser Einverleibung der vielfach tödlichen Dosis, nicht unter 28—30 Stunden. Begreiflicherweise ist hierbei auch die Länge der von dem Gifte zurückgelegten Wegstrecke mit von ausschlaggebender Bedeutung, und hierin liegt nach Meyer und Ransom auch der Grund, weshalb die Inkubationsdauer bei den Warmblütern im allgemeinen mit der Größe der Tiere zunimmt. Es geht diese Tatsache mit großer Evidenz aus einer von Courmont und Doyon aufgestellten Tabelle hervor. Die Inkubationsdauer beträgt nämlich für die

Inkubationsdauer und Körpergröße.

Maus	8—12	Stunden
Meerschweinchen	13—18	„
Kaninchen	18—36	„
Katze	28—70	„
Hund	36—48	„
Mensch	4	Tage
Esel	4	„
Pferd	5	„

Abgesehen von der Länge des zu durchlaufenden Weges und von der Schnelligkeit des Transportmittels ist die Inkubationsdauer ferner bedingt durch die Menge des dem Organismus beigebrachten Giftes. Auch dies ist leicht zu verstehen: denn wir müssen wohl voraussetzen, daß die Giftwirkung erst dann beginnen kann sich zu äußern, wenn die Konzentration des Giftes in den empfindlichen Organen einen gewissen minimalen Schwellenwert überschritten hat. Dieser Schwellenwert muß aber um so rascher erreicht werden, je größer die Konzentration des zirkulierenden Giftes ist.

Einfluß der Giftmenge.

Ein charakteristisches Beispiel für die Abhängigkeit der Inkubationsdauer von der Höhe der einverleibten Giftdosis liefert wieder das Tetanustoxin. Zur Erläuterung der beistehenden kleinen Tabelle sei vorausgeschickt, daß die Giftmengen, wie allgemein üblich, in tödlichen Dosen für 1 g Maus ausgedrückt sind und daß also etwa die Angabe 13 + Ms jene Toxinquantität repräsentiert, welche imstande ist, 13 g Mäusegewicht oder, was dasselbe ist, eine Maus von 13 g Körpergewicht zu töten.

	Giftdosis	Inkubationsdauer
Maus 1	13 + Ms	36 Stunden
„ 2	100 + Ms	24 „
„ 3	333 + Ms	20 „
„ 4	1300 + Ms	14 „
„ 5	3600 + Ms	12 „

Wie man sieht, nimmt die Inkubationsdauer mit steigender Giftmenge immer mehr ab, um schließlich nur noch den dritten Teil jenes Wertes zu betragen, den sie bei Einverleibung der einfach tödlichen Dosis von 13 + Ms besaß.

Da jedoch auch bei Verwendung größter Giftmengen die Schnelligkeit des Gifttransportes von der Länge des Weges und der Geschwindigkeit des betreffenden Säftestromes abhängig bleibt, so begreift sich,

daß die Inkubationsdauer auch unter diesen möglichst günstigen Umständen niemals unter eine gewisse Grenze herabgehen kann, die sich allerdings da, wo das Gift direkt durch die Blutbahn befördert wird, oft nur nach Sekunden bemißt.

Unterschied zwischen Toxinen und chemisch definierten Giften.

Hier ist es nun an der Zeit, auf einen wichtigen Unterschied zu sprechen zu kommen, der in dieser Beziehung zwischen den Giften bekannter chemischer Konstitution und den meisten eigentlichen Toxinen besteht. Bringt man nämlich eine Substanz der ersteren Kategorie in die Blutbahn oder gar direkt an den Ort ihrer Wirkung, läßt man also z. B. ein Tier Äther oder Chloroform einatmen oder injiziert man demselben intravenös oder intramedullar Strychnin, so treten die charakteristischen Vergiftungserscheinungen fast momentan auf; es macht also vollkommen den Eindruck, als ob von dem Momente an, wo die genügenden Giftmengen aufgenommen und in den empfindlichen Organen lokalisiert wurden, auch deren Wirkung sich zu äußern beginne.

Ganz anders verhalten sich nun in dieser Richtung die meisten Toxine. Hier treten auch dann, wenn das Gift direkt mit den empfindlichen Organen in Berührung gebracht wird, wenn also z. B. nach dem Vorgang von Meyer und Ransom Tetanusgift in das Lumbalmark von Katzen eingespritzt wird, die Krankheitserscheinungen erst nach Ablauf einer gewissen Inkubationsperiode hervor, die in diesem Falle etwa 3—5 Stunden dauert und während welcher die Tiere vollkommen gesund erscheinen. Da man kaum wird annehmen können, daß es bei dieser direkten Applikationsweise großer Toxinmengen so lange Zeit braucht, bis sich die empfindlichen Gewebsbestandteile bis zur Überschreitung des Schwellenwertes mit Toxin beladen haben, so wird man wohl folgern müssen, daß Giftwirkung und Giftbindung bei diesen Toxinen, im Gegensatz zu den meisten Giften bekannter chemischer Konstitution, zeitlich nicht zusammenfallen und daher wohl auch bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander sind. Zwar muß natürlicherweise eine Speicherung des Giftes in den empfindlichen Organen unter allen Umständen eingetreten sein, wenn eine Wirkung, d. h. eine Erkrankung gewisser Zellterritorien erfolgen soll; es wird aber nicht unbedingt die letztere sich unmittelbar an die erstere anschließen müssen, und es sind Fälle denkbar, wo trotz erfolgter Giftbindung die Wirkung vollkommen ausbleibt.

Trennung von Giftbindung und Giftwirkung.

Eine derartige Beobachtung hat nun Morgenroth bei seinen schönen Untersuchungen über den Tetanus der Frösche machen können. Courmont und Doyon hatten gefunden, daß Frösche, die unter gewöhnlichen Temperaturverhältnissen für Tetanus unempfänglich sind, diesem Gifte erliegen, wenn sie auf 30—32° erwärmt werden; die Inkubationsdauer beträgt unter diesen Umständen 2—3 Tage. Trotzdem tritt, wie Morgenroth zeigen konnte, auch bei niederen Temperaturen (8°) eine Bindung des Giftes im Körper der Frösche ein. Hält man nun die Tiere nach der Einverleibung des Giftes tagelang in der Kälte und setzt sie erst dann der höheren Temperatur aus, so verhalten sie sich genau so, als ob sie erst jetzt geimpft worden wären; d. h. obwohl die Nervenzentren das Gift bereits seit langem aufgespeichert haben und mit demselben in kontinuierlicher Wechselwirkung sein müssen, zeigt das Eintreten der Vergiftungserscheinungen doch keine wesentliche Beschleunigung. Bringt man ferner Frösche, die nach der Giftinjektion einen Tag lang bei höherer Temperatur gehalten worden waren, in den

Eisschrank, so erkranken sie nicht; bringt man sie aber nach Tagen oder Wochen wieder in die Wärme zurück, so tritt Tetanus ein, und zwar nach einer entsprechend abgekürzten Inkubationsperiode, derart, daß die gesamte bis zum Ausbruch des Starrkrampfes in der Wärme zugebrachte Zeitdauer unverändert bleibt. Bindung des Giftes und Giftwirkung haben sich also in diesem speziellen Falle durch die Anwendung verschiedener Temperaturgrade augenscheinlich voneinander trennen lassen, und nicht nur der erstere Vorgang, die Aufspeicherung des Toxins, sondern auch der letztere, die Entfaltung der Wirkung des bereits gebundenen Giftes, nimmt einen ganz bestimmten Zeitraum für sich in Anspruch. Wie wir noch sehen werden, bezieht EHRLICH diese beiden getrennten Funktionen auf zwei verschiedene Bestandteile, „Gruppen" des Toxins, deren eine die Bindung an das Zentralnervensystem vermittelt, während der anderen die eigentlich krankmachenden Eigenschaften innewohnen sollen. *Nur die bindende Gruppe kommt in diesem Falle bei niederer Temperatur zur Wirkung, während die andere, die krankmachende, dabei inaktiv beibt und erst bei höherer Temperatur in Aktion tritt.* Die mannigfachen Gründe, die für diese EHRLICHsche Auffassung sprechen, werden wir noch im weiteren Verlaufe dieser Vorlesungen eingehend zu würdigen haben.[1])

Toxonwirkung.

Nur noch ein anderes Beispiel einer Giftwirkung mit besonders langer Inkubationsdauer sei gestattet, hier kurz anzuführen: Bekanntlich enthält das Diphtheriegift eine Komponente — EHRLICH bezeichnet sie als Toxon — welche die sog. postdiphtheritischen Lähmungen veranlaßt. Im Tierversuch, beim Meerschweinchen, treten nun diese Paresen, im Gegensatz zu der akut einsetzenden nekrotisierenden Wirkung des Toxins, erst nach einer Latenzzeit von mehreren Wochen auf, also zu einer Zeit, wo die Toxinwirkung schon längst abgeklungen sein kann. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß *auch hier das Toxon längst von den giftempfindlichen Teilen gebunden worden sein muß, ehe seine Wirkungen manifest werden.*

MORGENROTH und PANE haben übrigens vor kurzem noch auf eine weitere Möglichkeit hingewiesen, die für die Erklärung der langen Inkubationsdauer mancher Toxine zweifellos von Bedeutung sein kann. Die beiden Forscher hatten nämlich die hochinteressante Tatsache gefunden, daß das Neurotoxin des Kobragiftes durch Einwirkung von

---

[1]) Vom Standpunkt MEYERS und RANSOMS, welche, wie erwähnt, nur eine intraneurale Giftwanderung für das Tetanustoxin zugeben, wären übrigens die Versuche MORGENROTHS noch einer anderen Deutung fähig. Man wird nämlich wohl ohne weiteres annehmen dürfen, daß die supponierte Protoplasmaströmung der Achsenzylinder, welche das Gift mit sich führen soll, bei niederer Temperatur viel langsamer erfolgt, als bei höherer, und daß daher auch der Gifttransport unter diesen Umständen ein viel weniger energischer ist. Eine Beobachtung von MARIE würde mit dieser Annahme in bestem Einklange stehen: MARIE fand nämlich, daß auch Kältefrösche an Tetanus erkranken, wenn nur die Giftdosis genügend gesteigert wird, und *daß dann die Inkubationsdauer bis zu 25 Tagen betragen kann.* Die interkurrente Abkühlung der Frösche hätte demnach nur den Effekt, daß die Protoplasmaströmung wesentlich verlangsamt und damit auch die Giftwanderung sehr gehemmt würde; daß bei kleineren Dosen die Erkrankung der Tiere in der Kälte ganz ausbleibt, das Gift also — nach dieser Auffassung — die Zentren gar nicht erreichen würde, dürfte sich unschwer durch die Annahme erklären lassen, daß in dieser langen Zeitperiode, die zur Wanderung erforderlich wäre, der größte Anteil des Giftes zerstört oder eliminiert wird.

Salzsäure in eine unwirksame Modifikation übergeführt wird, die jedoch — nach Neutralisierung der Säure — allmählich wieder von selbst zur Norm zurückkehrt, also eine reversible Veränderung des Toxins darstellt. Wurde nun eine solche modifizierte Giftlösung Mäusen subkutan beigebracht, so zeigte sich ihre Giftigkeit quantitativ erhalten; im Verlauf der Vergiftungssymptome war jedoch eine sehr merkliche Veränderung aufgetreten, indem nämlich der Tod der Versuchstiere nicht, wie bei Einverleibung des unveränderten Giftes, schon nach 12—15 Minuten eintrat, sondern erst nach etwa einer Stunde, also nach einer ungefähr fünfmal größeren Latenzzeit. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß diese Latenzzeit jenen Zeitraum repräsentiert, welcher erforderlich ist, um mindestens eine Dosis letalis aus dem unwirksamen, modifizierten Kobratoxin freizumachen.

Nimmt man nun an, die Toxine seien in ihrer ursprünglichen Lösung — etwa in der Bouillonkultur der betreffenden Bakterien — nur zum Teil oder garnicht als solche vorhanden, sondern als ungiftige Modifikationen der geschilderten Art oder als Protoxine im Sinne Walbums, welche hier nicht die Bedingungen für ihre Aktivierung vorfinden, dann könnte durch ihre Einführung in den tierischen Organismus und durch die damit verbundene Änderung der chemischen Eigenschaften des umgebenden Mediums der Anstoß zu ihrer Umwandlung in das eigentliche Toxin gegeben sein. Der Zeitraum, welchen die Umwandlung in Anspruch nehmen würde, müßte dann einen wesentlichen Teil der Inkubationsdauer ausmachen, die somit durch einen ganz anders gearteten Mechanismus zustande käme, als wir bisher in Betracht gezogen haben.

Akut wirkende Toxine.

Außer diesen Toxinen mit langer Inkubationsdauer, die, wie gesagt, die Regel bildet, sind uns nun aber besonders durch die Arbeiten von R. Kraus einige Toxine bekannt geworden, welche von choleraähnlichen Vibrionen herstammen und, speziell bei intravenöser Einspritzung, ganz akut, bereits nach wenigen Minuten, zum Tode führen. Andererseits gibt es aber auch chemisch wohldefinierte, nichtbakterielle Gifte, wie gewisse Metallgifte und einige Saponinsubstanzen, welche inbezug auf die Länge der Inkubationsdauer den meisten Toxinen nichts nachgeben, so daß man also die noch vor einigen Jahren von manchen Forschern vertretene Anschauung, nach welcher die Wirkung mit langer Inkubationsdauer ein wesentliches und prinzipielles Unterscheidungsmerkmal der echten Toxine darstellen sollte, heute auf Grund unserer erweiterten Kenntnisse nicht mehr aufrecht erhalten kann.

Haben wir somit gesehen, daß das, was man bei der Giftwirkung unter dem Namen der Inkubationsdauer zusammenfaßt, keineswegs eine einheitliche Größe darstellt, sondern sich zum mindesten aus drei verschiedenen Zeitabschnitten zusammensetzt, die für den Transport des Giftes, dessen Bindung und Speicherung in den Geweben und endlich für die eigentliche Entfaltung der krankmachenden Wirkung in Anspruch genommen werden — wobei allerdings die letztere Komponente für die meisten pflanzlichen Gifte in Wegfall kommt — so finden wir eine noch weit größere Mannigfaltigkeit und Komplikation, wenn wir unsere Aufmerksamkeit der Inkubationsdauer bei den Infektionskrankheiten zuwenden.

Inkubationsdauer der Infektionskrankheiten.

Es ist dies leicht zu verstehen, denn neben den bereits erwähnten, für die Latenz der Giftwirkungen maßgebenden Faktoren treten hier

noch eine Reihe weiterer bestimmender Umstände in Kraft, deren Betrachtung wir uns nun zuzuwenden haben.

Während nämlich bei den Experimenten mit den Toxinen und Alkaloiden die ganze zur Wirkung gelangende Giftmenge auf einmal in den Organismus eingeführt wird und so die Blutbahn gewissermaßen mit den schädlichen Stoffen überschwemmt wird, müssen im Falle der eingetretenen Infektion die Giftstoffe erst von den Mikroorganismen produziert resp. in Freiheit gesetzt werden, ein Vorgang, dessen Schnelligkeit natürlich durch eine Reihe weiterer Bedingungen bestimmt wird. Zunächst kommt hierbei die toxinbildende Kraft des betreffenden Bakterienstammes in Betracht, eine Eigenschaft, welche, wie so viele andere biologische Eigenschaften der Mikroorganismen, z. B. Farbstoffbildung, Gärfähigkeit, Gelatineverflüssigung usw., nicht unerheblichen Schwankungen unterliegen kann. Je schneller also und je intensiver die Toxinproduktion von seiten des bakteriellen Einzelindividuums vor sich gehen wird, desto eher wird jene Schwelle der Giftkonzentration überschritten werden, von welcher ab die lokalen oder allgemeinen Störungen der Zellfunktionen ihren Anfang nehmen. Andererseits ist natürlicherweise aber auch die Zahl der toxinliefernden Bakterien hierbei mit von ausschlaggebender Bedeutung. Da nun die Infektion bei den gewöhnlich und unter natürlichen Verhältnissen zu beobachtenden ansteckenden Krankheiten fast niemals mit großen Bakterienmengen geschieht, sondern immer nur mit vereinzelten Keimen, mögen dieselben etwa den Nahrungsstoffen in Form von Choleravibrionen anhaften, oder als Tuberkelbazillen und Pneumokokken durch kleinste Wassertröpfchen transportiert werden, oder endlich als Eiterkokken oder Pestbazillen in feinste Hautrisse und Wunden gelangen, so muß vor allem auch deren Vermehrungsgeschwindigkeit von größtem Einfluß auf die Inkubationsdauer sein, denn je mehr Mikroorganismen an der Vergiftung des befallenen Tieres aktiv — durch Toxinerzeugung, oder passiv durch ihren Zerfall und die damit verbundene Abgabe von Bakterienproteinen und Endotoxinen mitzuarbeiten Gelegenheit haben, desto rascher wird dieselbe erfolgen. Auch diese Eigenschaft ist sowohl bei den verschiedenen Arten von Mikroorganismen als auch bei den verschiedenen Rassen und Stämmen derselben Art eine außerordentlich wechselnde, und es könnten z. B. zwischen dem Tetanusbazillus, der sich in der infizierten Hautwunde kaum merklich vermehrt, und den Erregern der hämorrhagischen Septikämien, welche den ganzen Organismus in kurzer Zeit durchwachsen und überschwemmen, alle möglichen Zwischenstufen der Vermehrungsgeschwindigkeit aufgefunden werden.

Einfluß der Toxinproduktion der Bakterien.

Einfluß der Zahl der Bakterien.

Einfluß der Vermehrungsgeschwindigkeit.

Die Notwendigkeit, daß eine Reihe von weniger toxischen Bakterienarten sich erst im Organismus einige Zeit lang vermehren müssen, ehe deutliche Krankheitserscheinungen auftreten, läßt nun einem weiteren einflußreichen Faktor freien Spielraum, und das ist die Fähigkeit des infizierten Tierleibes, seine bakterienfeindlichen bezw. entgiftenden Abwehrvorrichtungen in Tätigkeit zu setzen. Der Organismus kann somit den sich vermehrenden und Toxine produzierenden Mikroorganismen einen gewissen Widerstand entgegensetzen, dessen Stärke und Hartnäckigkeit ebenfalls von großem Einflusse auf die Inkubationsdauer sein muß. Endlich kommt noch hinzu die unter Umständen recht verschiedene Schnelligkeit, mit welcher der Organismus die Infektion durch die Bildung der betreffenden pathologischen Produkte beantwortet. Ein treffendes Beispiel hierfür liefert der Verlauf

Einfluß der Reaktionsfähigkeit des Organismus.

der Schutzpocken bei Erstimpflingen und bei Revakzinierten. Während nämlich bei den ersteren die am vierten Tage nach der Impfung aufgeschossene Papel sich vom fünften Tage ab in ein bläschenförmiges Gebilde umzuwandeln beginnt, das seine vollkommene Ausbildung zur Schutzpocke erst am Ende des siebenten Tages erfährt, zeigt sich bei Wiederimpflingen häufig ein überstürzter Verlauf des ganzen Prozesses derart, daß das Maximum der Entwicklung schon am fünften bis sechsten Tage erreicht wird und die Pusteln am siebenten Tage bereits in Rückbildung begriffen sind. Die Inkubationsdauer, die ja nach dem Ausbruch der Pusteln bemessen wird, hat somit bei den Revakzinierten eine wesentliche Abkürzung erfahren. — So erscheint uns denn die Inkubationsdauer als Funktion einer ganzen Reihe von teils miteinander zusammenhängenden, teils voneinander unabhängigen Größen, deren jede wieder innerhalb weiter Grenzen zu variieren vermag — kein Wunder daher, wenn dieselbe auch bei den verschiedenen Infektionskrankheiten selbst außerordentlich große Verschiedenheiten aufweist und bald, wie bei der Cholera, nach wenigen Stunden, bald, wie bei der Lepra, nach Jahren zählen kann.

Wir wollen in beistehender Tabelle die Inkubationszeiten einiger der wichtigsten akuten Infektionskrankheiten zusammenstellen:

Cholera asiatica . .	Einige Stunden bis Tage	
Typhus abdomin. . .	7—21 Tage	
Ruhr	8—10 „	(?)
Diphtherie	2—5 „	und länger
Keuchhusten . . .	10—12 „	
Masern	9—11 „	
Scharlach	4—7 „	
Pocken	10—14 „	
Typhus recurrens .	5—8 „	
Typhus exanthem. .	8—9 „	
Gelbfieber	3—5$^1/_2$ „	
Gonorrhoe	2—8 „	
Syphilis	21 „	
Ulcus molle . . .	48 Stunden	

Es mag übrigens bemerkt werden, daß, streng genommen, diese verschiedenen Inkubationszeiten nicht miteinander vergleichbar sind, da der Ausbruch der Krankheit nach sehr divergenten Kriterien — bei inneren Erkrankungen meist nach dem Auftreten von Allgemeinerscheinungen, d. h. von Symptomen der Giftresorption, bei äußeren Erkrankungen, wie Erysipel usw., nach dem Auftreten der ersten lokalen Reizerscheinungen — beurteilt wird. Es handelt sich in diesem Falle eben um den praktisch-klinischen und nicht um den meist viel schwerer festzustellenden pathologisch-anatomischen Begriff der Inkubationsdauer.

Virulenz. Wir haben im vorigen zwei Faktoren kennen gelernt, welche von entscheidendem Einfluß auf die Größe der Latenzperiode der Infektionskrankheiten sind: nämlich die Vermehrungsgeschwindigkeit und die Fähigkeit der betreffenden Erreger, Gifte zu produzieren. Diese beiden Eigenschaften der Mikroorganismen im Verein[1]) mit ihrer Widerstandsfähigkeit

[1]) Die Fähigkeit, Gifte zu produzieren, ist für sich allein nicht ausreichend, um einen Mikroorganismus als „virulenten“ zu kennzeichnen. So ist

gegenüber den Abwehrvorrichtungen des Tierkörpers bilden den Inhalt dessen, was man gewöhnlich unter dem Begriffe der Virulenz zusammenfaßt, und mit dieser werden wir uns im folgenden eingehender zu beschäftigen haben.

Die Virulenz oder Pathogenität der Mikroorganismen, d. i. ihre Fähigkeit, sich im Tierkörper zu vermehren und ihn durch ihre Stoffwechselprodukte krank zu machen, unterliegt, wie wir bereits hervorgehoben haben, ganz außerordentlichen Schwankungen und kann zwischen den Werten 0 und höchsten Virulenzgraden variieren. Wir wollen nun zunächst die Ursachen dieser Virulenzschwankungen etwas näher kennen zu lernen suchen und die Verfahren einer kurzen Betrachtung unterziehen, mittels deren es gelingt, diese Eigenschaft der Mikroorganismen in beliebigem Sinne zu beeinflussen, wobei wir gleichzeitig einen etwas tieferen Einblick in das Wesen der Virulenz gewinnen werden.

Virulenzbestimmung.

Dazu benötigen wir aber vor allen Dingen einen brauchbaren Maßstab für die Virulenz, da wir ja nur beim Besitze eines solchen imstande sind, Veränderungen der pathogenen Fähigkeiten einwandfrei zu konstatieren, und es erhebt sich daher sofort die weitere Frage, welche meßbaren Größen wir denn zu diesem Zwecke verwerten wollen oder können. Natürlich sind hierzu nur solche Größen geeignet, von denen man annehmen kann, daß sie mit der Virulenz in gleichem Sinne variieren. Da eröffnen sich uns denn zwei verschiedene Wege zur Virulenzbestimmung, deren jeder imstande ist, unter Umständen zum Ziele zu führen, ohne jedoch deshalb stets und bei allen Bakterienarten gangbar zu sein.

Das eine Verfahren — und zwar ist dies das am häufigsten angewendete — beruht auf der Überlegung, daß ein Bakterienstamm um so virulenter sein muß, je geringer die Menge von Mikroorganismen ist, welche die Versuchstiere eben noch zu töten vermag, und sucht daher die minimale tödliche Dosis für die zu vergleichenden Kulturen zu ermitteln. Da die Art der Applikation bei derartigen Versuchen oft von ausschlaggebender Bedeutung ist, so muß dieselbe natürlicherweise stets in genau derselben Weise und genau an demselben Orte vorgenommen werden. Ebenso müssen durch Verwendung von Versuchstieren gleichen Gewichtes und gleicher Rasse die stets vorhandenen individuellen Differenzen in der Empfänglichkeit, welche das Versuchsresultat trüben könnten, möglichst reduziert werden. Die Bestimmung der Bakterienmenge geschieht entweder durch direkte Wägung des von einer frischen Agarkultur abgekratzten Belages und nachträgliche Verteilung desselben auf ein bekanntes Flüssigkeitsvolum oder, wenn es auf geringere Genauigkeit ankommt, durch Entnahme des Bakterienbelages mittels einer kalibrierten, gewöhnlich 2 mg fassenden Normalöse. Eine Serie von Versuchstieren wird dann mit verschieden abgestuften Mengen der erhaltenen Aufschwemmung geimpft und abgewartet, welche von ihnen zugrunde gehen, welche erkranken, um sich wieder zu erholen und welche von ihnen scheinbar gesund bleiben. Die Virulenz wird dann in Milligrammen oder in Bruchteilen von Ösen angegeben, und es bedeutet also z. B. die Angabe, die Virulenz

z. B. der Erreger der Fleischvergiftungen, der Bac. botulinus, welcher sich im Tierkörper nicht zu vermehren vermag, nicht den virulenten, sondern den toxischen Bakterien zuzuzählen.

eines Cholerastammes gegenüber Meerschweinchen betrage 1/10 Öse, nichs anderes, als daß die hierdurch gekennzeichnete Bakterienmenge eben imstande ist, ein Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion zu töten. Bemerkt sei bei dieser Gelegenheit, daß von manchen besonders virulenten Mikroorganismen, wie z. B. dem Milzbrandbazillus, Pestbazillus und anderen Septikämieerregern, schon wenige Einzelindividuen genügen können, um bei einer empfänglichen Tierspezies tödliche Infektion zu bewirken.

Die zweite Methode der Virulenzbestimmung, die von viel beschränkterer Anwendbarkeit ist und auch kein so direktes zahlenmäßiges Resultat ergibt wie die eben besprochene, stützt sich auf den Einfluß, welchen die Virulenz der Mikroorganismen auf die Inkubationsdauer nimmt. Je größer nämlich die Virulenz, desto kürzer ist häufig die Inkubationszeit und desto rascher pflegt der Tod einzutreten. Wie groß hierbei die zeitlichen Differenzen sein können, geht daraus hervor, daß z. B. das höchst virulente „virus fixe" der Tollwut bei Kaninchen eine Inkubationsdauer von 7 Tagen besitzt, während das von einem der Wut erlegenen Hunde gewonnene „Straßenvirus" 12—21 Tage erfordert, bis die ersten Krankheitserscheinungen auftreten und noch weniger virulentes Material noch längere Zeit latent bleibt.

Nicht selten werden übrigens auch noch andere Kriterien als die genannten zur Schätzung der Virulenz mit herangezogen — so etwa bei den Tuberkelbazillen die Ausbreitung der durch sie gesetzten pathologisch-anatomischen Veränderungen und dergleichen mehr. — Wir haben hierauf bei Gelegenheit noch zurückzukommen.

Virulenzschwankungen.

Nachdem wir nun so die Methoden der Virulenzbestimmung wenigstens im Prinzip kennen gelernt haben, können wir uns wieder der früher aufgeworfenen Frage nach den Ursachen und Bedingungen der Virulenzschwankungen zuwenden. Da die pathogenen Mikroorganismen ohne Zweifel nicht von Anfang an die Fähigkeit besessen haben können, im Tierleibe zu wachsen und wohl ursprünglich an ein rein saprophytisches Leben gewöhnt waren, so kann es nicht fraglich sein, daß sie sich erst im Laufe der Zeit an die besonderen Lebensbedingungen, die ihnen der tierische Organismus auferlegt, akklimatisiert haben werden und daß also ihre Fähigkeit, sich daselbst zu ernähren und zu vermehren, die sie von den nichtpathogenen Arten scheinbar prinzipiell unterscheidet, das Resultat eines mehr oder weniger rasch verlaufenden Anpassungsvorganges darstellt, bei welchem die gleichzeitige natürliche Auslese der am besten für die parasitische Lebensweise ausgerüsteten Individuen eine wichtige Rolle gespielt haben dürfte.

Anpassung der Bakterien an den Organismus.

Bei diesem Anpassungsvorgange, der sich natürlich bei jedem Infektionsprozeß teilweise immer wieder von neuem wiederholt, dürfte der Ausbildung einer Kapsel, wie sie ja bei einer Anzahl von pathogenen Keimen beobachtet wird, eine wesentliche Bedeutung zukommen. Kapseln werden von den Mikroorganismen, die hier in Betracht kommen, entweder nur im tierischen Organismus oder doch auf Nährböden tierischer Provenienz, also auf Serum, Serumagar, Aszitesagar, Milch und dergl. mehr gebildet. Nach den zahlreichen vorliegenden Untersuchungen über die Genese der Bakterienkapseln, von denen nur die aus neuerer Zeit stammende Arbeit von Preisz erwähnt sein möge, entstehen dieselben durch eine schichtenweise auftretende Entartung, Aufquellung und Verschleimung der Bakterienmembranen, durch einen Vorgang, der im übrigen weder die Lebensfähigkeit noch das Vermehrungsvermögen

Kapselbildung.

oder die Sporulationsfähigkeit der Bakterien irgendwie berührt, aber an das Leben derselben unbedingt gebunden erscheint. Denn abgetötete Bazillen vermögen sich selbst unter den günstigsten Bedingungen niemals mit Kapseln zu umgeben.

Solche im Tierkörper auftretende Kapselhüllen hat man, abgesehen von den eigentlichen „Kapselbazillen“, dem Bacillus pneumoniae FRIEDLÄNDER, dem Bacillus rhinoscleromatis und anderen mehr, bei einer Reihe von Streptokokken (Str. involutus, vulvitidis vaccarum, mastitidis vaccarum, equi, mucosus) bei Diplococcus pneumoniae, Micrococcus tetragenus, Bac. anthracis, Bacterium pestis, Bact. cholerae gallinarum, bei pathogenen Hefearten usw. beobachtet. Aber auch bei anderen pathogenen Mikroorganismen, welche nicht zur eigentlichen Kapselbildung befähigt sind, hat man während ihres Aufenthaltes im infizierten Tierkörper morphologische Veränderungen nachweisen können, die zweifellos auf ganz ähnliche Vorgänge hindeuten, wie sie sich bei der Entstehung der echten Kapseln abspielen: nämlich auf eine **Verdickung und Quellung der Zellmembran bezw. des Ektoplasmas.** So hat man bei Coli- und Typhusbazillen im Meerschweinchenperitoneum ein Größer-, Plumper- und Dickerwerden der Einzelindividuen beobachtet und auch die Staphylokokken im infizierten Organismus größer und dicker gefunden als in Kulturen. BAIL hat diese durch den Aufenthalt im Tierkörper veränderten und, wie wir gleich sehen werden, resistenter gewordenen Keime mit dem sprachlich vielleicht nicht ganz korrekten, aber jedenfalls sehr bezeichnenden Namen der „tierischen “Bazillen belegt.

Membranverdickung der Bazillen im Tierkörper.

Erwägt man nun mit EISENBERG, daß „das Ektoplasma der Bakterien ähnlich wie das Ektoderm der höheren Tiere oder die Rindenschicht höherer Pflanzen seiner anatomischen Lage nach zum Schutzorgan des Bakteriums berufen erscheint“, so wird es leicht verständlich, daß eine **„Hypertrophie“ dieses Organs eine erhöhte Resistenz der Bakterien gegenüber physikalischen, chemischen und osmotischen Schädlichkeiten zur Folge haben muß.** Tatsächlich sind denn auch die virulenten, direkt aus dem Tierkörper isolierten Bakterien durch ihre Widerstandsfähigkeit sowohl gegenüber den bakterienfeindlichen Wirkungen der Körpersäfte als gegenüber den Angriffen der amöboiden Elemente, der Phagozyten, ausgezeichnet. So hat man wiederholt gefunden, daß virulente, aus dem Stuhl von Typhuskranken oder auch von gesunden Bazillenträgern gezüchtete Typhusbazillen und andere pathogene Arten sich als **serumfest** erwiesen, d. h. der später noch eingehender zu besprechenden keimtötenden „bakteriziden“ Wirkung des Serums entweder überhaupt nicht unterlagen oder doch zu ihrer Vernichtung weit größerer Mengen von Immunserum bedurften, als zur Bakteriolyse weniger virulenter Stämme erforderlich war. Und andererseits ist bekannt und durch zahlreiche Forscher bestätigt, daß virulente Stämme von Milzbrand, Hühnercholera, Schweinerotlauf, von Pneumokokken, Staphylokokken und anderen Bakterienarten der Phagozytose, also der Freßtätigkeit der Leukozyten weit weniger unterworfen sind, als avirulente Stämme. Welche ungemein wichtige Rolle bei dieser Phagozytoseresistenz gerade die Bakterienkapseln spielen, das beweist die außerordentlich interessante Beobachtung von GRUBER und FUTAKI, nach welcher **virulente aber nicht umkapselte Milzbrandbazillen sowohl in der Blutbahn des Kaninchens wie in vitro von den Leukozyten sofort auf das energischeste angefallen und umklammert werden,** während

Erhöhte Resistenz „tierischer“ Bazillen

gegen die bakteriziden Serumwirkungen.

gegen die Phagozytose.

kapseltragende, in Meerschweinchen- oder Kaninchenserum gezüchtete Bazillen vollkommen frei bleiben und die Leukozyten nicht anzulocken vermögen. Dementsprechend hatte sich Deutsch bei der Milzbrandinfektion des Meerschweinchens direkt davon überzeugen können, daß im Organismus geradezu eine Auslese der zur Kapselbildung befähigtsten Bakterienindividuen stattfindet, indem die in die Bauchhöhle eingeführten kapsellosen Bazillen zunächst zum größten Teile von den Leukozyten vernichtet werden, worauf aber dann aus den wenigen am Leben gebliebenen Keimen eine neue kapseltragende Generation hervorgeht, die den Leukozyten erfolgreichen Widerstand leistet.

Schutzwirkung der Kapselstoffe.

Zweifellos sind in der Bakterienkapsel Stoffe enthalten, welche die Bakterien vor den schädigenden Einwirkungen der Körpersäfte zu bewahren vermögen und in der Tat hat denn Preisz den Nachweis führen können, daß die Kapselsubstanz auch normale, nicht kapseltragende Bakterien vor der Einwirkung des Serums schützt. — Diese Schutzwirkung der Bakterienhüllen erstreckt sich übrigens noch auf ganz anders geartete Schädlichkeiten als die, welche im Tierkörper auf die Mikroorganismen einzuwirken Gelegenheit haben. Wurden nämlich von dem eben genannten Forscher kapsellose Milzbrandbazillen in 0.2 proz. Karbolsäurelösung gebracht, so waren dieselben bereits nach 10 Sekunden abgestorben, während kapseltragende Keime desselben Stammes noch nach 15 Minuten lebend und kulturfähig angetroffen wurden. Ja, Danysz konnte sogar zeigen, daß der Milzbrandbazillus bei stufenweiser Gewöhnung an immer konzentriertere Lösungen von Arsenik mächtige Schleimkapseln ausbildet, die bei ihrer allmählichen Auflösung der Kulturbouillon die Eigenschaft verleihen, gewöhnliche, nicht an Arsenik angepaßte Bazillen vor dessen keimtötender Wirkung zu schützen.

Alle diese Tatsachen legen denn die Annahme nahe, daß es sich in der Tat bei der „Hypertrophie“ des Bakterienektoplasmas, die ihren deutlichsten Ausdruck in der Kapselbildung findet, um einen Anpassungsvorgang der Bakterien an das Milieu des tierischen Organismus, speziell an seine ja in erster Linie an ihrer Oberfläche angreifenden keimfeindlichen Schutzvorrichtungen handelt. Freilich ist der Mechanismus dieses Vorganges einstweilen noch keineswegs klargestellt und dürften dabei sicher auch einfache Ernährungs- und Stoffwechselprozesse eine Rolle spielen, die durch die Gegenwart von Serumeiweiß in den Körperflüssigkeiten angeregt werden, in den eiweißfreien Kulturmedien aber ausbleiben. Wie dem auch sei, jedenfalls dürfte es nicht mehr zu bezweifeln sein, daß eine außerordentlich innige Beziehung zwischen der Virulenz der Bakterien und ihrer Fähigkeit zur Kapselbildung bezw. Membranverdickung besteht, und tatsächlich haben denn weder Preisz noch Eisenberg bei vollkommen avirulenten Milzbrandbazillen jemals Kapseln beobachten können.

Nun wissen wir seit langem, daß die einzelnen Individuen einer Bakterienreinkultur keineswegs in ihren biologischen und morphologischen Eigenschaften vollkommen miteinander identisch sind, sondern daß stets lebenskräftigere und aktivere Exemplare neben weniger widerstandsfähigen in den Kulturen existieren. Die gleiche Bemerkung gilt nun aber auch von der Virulenz der Einzelindividuen und so hat denn Preisz vor kurzem zeigen können, daß aus einer und der-

selben Kultur von abgeschwächtem Milzbrand neben kapsellosen avirulenten auch einzelne hochvirulente Keime isoliert werden konnten. Je mehr solche zur Kapselbildung oder zur Anlage einer analogen Membranverdickung befähigte bezw. giftproduzierende Individuen eine Bakterienkultur enthält, desto größer werden somit die Chancen sein, daß sich dieselbe im tierischen Organismus zu behaupten vermag, desto größer wird also ihre durchschnittliche Virulenz sein.

Wie man sieht, beruht also die früher besprochene Methode der Virulenzbestimmung durch Ermittlung der minimalen tödlichen Bakteriendosis darauf, daß in den „virulenten" Kulturen eine größere Anzahl virulenter Einzelindividuen enthalten ist als in den wenig virulenten Kulturen, und daß daher von ersteren eine geringere Bakterienmenge in den tierischen Organismus eingeführt werden muß als von den letzteren, um den gleichen Effekt zu erzielen, i. e. um die gleiche Anzahl hochvirulenter Einzelindividuen in Aktion zu setzen.

Virulenzabnahme bei Züchtung in vitro.

Werden nun derartige virulente, durch die Kunst des Bakteriologen aus dem erkrankten Tierkörper isolierte Mikroorganismen wieder an die saprophytische Lebensweise gewöhnt, wozu natürlich nichts weiter erforderlich ist, als daß sie regelmäßig und durch längere Zeit auf unsere künstlichen Nährböden übertragen werden, dann ist es begreiflich, wenn ihre erworbenen Anpassungseinrichtungen allmählich wieder verloren gehen und anderen, für die neue Lebensweise zweckentsprechenderen Einrichtungen Platz machen. Es ist dies eine Erfahrung, welche wohl jeder Bakteriologe schon gemacht hat, daß nämlich selbst die virulentesten Bakterienstämme mit der Zeit im Laboratorium ihre pathogenen Eigenschaften vollkommen einbüßen. Obwohl nun aber zweifellos alle Arten von pathogenen Mikroorganismen diesem Gesetze unterworfen sind, macht sich die Abnahme der Virulenz doch bei den verschiedenen Spezies sehr verschieden schnell bemerkbar. Am resistentesten sind auch in dieser Beziehung die sporenbildenden Arten, wie der Milzbrandbazillus, während im Gegensatz hierzu z. B. Diphtheriebazillen oder Rotzbazillen schon nach wenigen Generationen avirulent geworden sein können.

Nur ein einziges besonders schönes Beispiel hierfür, das zugleich einen neuerlichen Beweis für die innige Beziehung zwischen Kapselbildung und Virulenz liefert, sei noch gestattet hier anzuführen. Horiuchi hatte einen hochvirulenten Stamm von Micrococcus tetragenus in Händen, die sowohl im Tierkörper wie auf Blutserum mächtige Kapseln bildete, der Phagozytose kaum merklich unterworfen war und von dem ca. 100 Keime hinreichend waren, um ein Meerschweinchen mit absoluter Sicherheit zu töten. Wurde dieser Micrococcus nun einige Tage lang auf vorgetrocknetem Agar gezüchtet, so zeigte sich, daß er das Vermögen der Kapselbildung dauernd verloren hatte. Gleichzeitig hatte aber auch die Virulenz dieses Mikroorganismus so sehr abgenommen, daß nunmehr bis 1000 Millionen Keime vom Meerschweinchen anstandslos vertragen wurden und der Phagozytose in ausgedehntem Maße zum Opfer fielen.

Virulenzsteigerung

Ist nun aber, wie gesagt, die Virulenz als ein Anpassungsphänomen der Mikroorganismen aufzufassen, das an und für sich durchaus nicht dahin tendiert, etwa bei den befallenen Tieren möglichst lebhafte Krankheitserscheinungen hervorzurufen, sondern das nur den alleinigen Zweck hat, den Bakterien das Wachstum und die Vermehrung unter den

veränderten Verhältnissen zu sichern, so muß es natürlich ebensogut möglich sein, avirulente Keime durch Züchtung im Tierleibe virulent zu machen, als es gelingt, die Virulenz durch Züchtung auf toten Substraten abzuschwächen und zu vernichten. Damit sind wir aber zu dem am häufigsten angewendeten und wirksamsten Verfahren der Virulenzsteigerung und Virulenzkonservierung gelangt, nämlich zu dem Verfahren der Tierpassagen. Dasselbe beruht auf folgendem Prinzip. Von der betreffenden Bakterienart, deren Virulenz man zu erhöhen wünscht, werden empfänglichen Tieren möglichst große Mengen eingespritzt, so daß die Tiere sterben und entweder in allen Säften und Geweben oder wenigstens am Orte der Injektion reichlich Mikroorganismen enthalten. Mittels der üblichen Verfahren der Plattenkultur werden diese aus den Organen des verendeten Tieres isoliert und dann neuerdings einem Versuchstiere injiziert usf. Dabei beobachtet man, daß die Kulturmengen, die angewendet werden müssen, um die Tiere sicher zu töten, immer geringere werden, daß ferner auch die Inkubationsdauer immer mehr abnimmt, bis schließlich die Virulenz eine maximale geworden ist, und auch durch weitere Tierpassagen nicht mehr gesteigert werden. Nach PASTEURS Bezeichnung spricht man dann von einem Virus fixe. Die Zahl der Tierpassagen, die erforderlich ist, um diesen maximalen Virulenzzustand zu erreichen, ist natürlich je nach dem Ausgangszustand der verwendeten Kultur eine sehr verschiedene; ist übrigens der betreffende Bakterienstamm schon allzulange an das saprophytische Wachstum gewöhnt und so avirulent geworden, daß auch die größten den Versuchstieren beizubringenden Bakterienmengen keine tödliche Erkrankung mehr hervorzurufen vermögen, dann versagt auch dieses Verfahren, und es gelingt überhaupt nicht mehr, ihm pathogene Eigenschaften zu verleihen. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, im Laboratorium alle pathogenen Mikroorganismen von Zeit zu Zeit „durch den Tierkörper durch zu schicken“, wie der Terminus technicus lautet, um ihre Virulenz, wenn auch nicht auf maximaler Höhe, so doch auf einer Stufe zu erhalten, von welcher aus eine weitere Steigerung erforderlichenfalls leicht möglich ist.

Tierpassage.

Anstatt übrigens die injizierten Mikroorganismen nach jeder Tierpassage wieder aus den Körperflüssigkeiten rein zu züchten, kann man in vielen Fällen diese letzteren — besonders eignet sich hierzu das Peritonealexsudat von in die Bauchhöhle geimpften Tieren oder auch Herzblut — direkt weiter verimpfen; allerdings erhöht sich hierbei ganz wesentlich die Gefahr einer zufälligen Verunreinigung und ist daher in dieser Richtung besondere Aufmerksamkeit erforderlich.

Säckchenpassage.

Ein zweites Verfahren der Virulenzsteigerung, das zuerst von METSCHNIKOFF, ROUX und TAURELLI-SALIMBENI angewendet wurde, beruht ebenfalls auf der zwangsweisen sukzessiven Anpassung der betreffenden Mikroorganismen an die Verhältnisse im Tierkörper, nur gestaltet sich in diesem Falle die Technik etwas anders. Die Bakterien werden nämlich hier den Versuchstieren nicht direkt einverleibt, sondern sie werden mit etwas Nährbouillon in kleine sterilisierte Säckchen aus dünnem Kollodium oder aus besonders präpariertem Schilfrohr eingebracht, die exakt verschlossen und dann per laparotomiam in die Bauchhöhle eingeführt werden. Diese Säckchen haben den Vorteil, daß sie zwar die Diffusion der löslichen Stoffe, die in den Gewebsflüssigkeiten und Exsudaten enthalten sind, nicht behindern, wohl aber zellige Elemente, wie Phagozyten, welche die eingeschlossenen Mikroorganismen

schädigen könnten, am Durchtritt verhindern. Die Akklimatisation geht also hier unter günstigeren Bedingungen vor sich, als bei dem erstgenannten Verfahren, indem der Wechsel des Nährmediums kein so brüsker ist und gewisse Schädlichkeiten, die sonst auf die Bakterien einwirken können, ausgeschlossen erscheinen. Von Zeit zu Zeit — etwa alle 5—6 Tage — werden dann die Säckchen unter aseptischen Kautelen herauspräpariert, ihr Inhalt auf seine Reinheit geprüft und dann eine Übertragung auf neue Tiere in genau der gleichen Weise vorgenommen. Besonders französische Forscher haben sich dieser Methode der Virulenzsteigerung in ausgedehntem Maße bedient und heben rühmend hervor, daß sie aus den eben angeführten Gründen häufig noch da zum Ziele führe, wo alle anderen Methoden versagen.

Virulenzsteigerung in vitro.

Während nun die genannten beiden Verfahren eine Akklimatisation der Mikroorganismen dadurch zu erzwingen suchen, daß sie dieselben direkt in den tierischen Organismus einführen und den Einwirkungen der lebenden Gewebe und Zellen entweder unmittelbar oder wenigstens mittelbar — nämlich durch die von den letzteren produzierten diffusiblen Stoffe — unterwerfen, beabsichtigt eine dritte Methode, dieses Resultat in vitro und auf totem Nährsubstrat zu erzielen, indem sie die Zusammensetzung des Nährbodens möglichst der der Körperflüssigkeiten und Gewebe anzuähneln sucht oder gar in passender Weise sterilisierte tierische Flüssigkeiten zur Kultur verwendet. Flüssiges oder erstarrtes Blutserum für sich allein oder mit Bouillon resp. Agar-Agar gemischt, Agar mit Blut bestrichen, Eiereiweiß, koaguliertes pneumonisches Sputum, ferner eine Reihe von Nährböden, die mit Organextrakten hergestellt wurden, so mit Lunge, Leber, Milz, Gehirn usw., haben sich in dieser Richtung bei den verschiedenen pathogenen Mikroorganismen mehr oder minder bewährt und leisten, wenn auch nicht gerade immer zur Steigerung, so doch jedenfalls zur Konservierung der Virulenz recht gute Dienste. Besonderer Beliebtheit erfreut sich aus diesem Grunde das von Löffler angegebene Blutserumgemisch, bestehend aus 3—4 Teilen Serum und einem Teil leicht alkalischer Traubenzuckerbouillon (1 %, Zucker), auf welchem speziell Diphtheriebazillen gut gedeihen und relativ lange ihre Virulenz erhalten. Von besonderem Interesse ist übrigens mit Rücksicht auf unsere früheren Ausführungen über die Beziehungen der Kapselbidung zur Virulenz, daß viele Bakterienarten gerade auf diesen serumhaltigen Nährböden auch typische Kapseln zu bilden vermögen.

Virulenzkonservierung.

Virulenzunterschiede gegenüber verschiedenen Tierspezies.

Nun kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Bakterien im Organismus verschiedener Tierarten im allgemeinen ziemlich verschiedene Lebensbedingungen vorfinden. Denn nicht nur ist die Zusammensetzung der Säfte und Gewebe bei den verschiedenen Spezies niemals vollkommen identisch, sondern es sind auch die Abwehrvorrichtungen, über die sie einer Bakterienart gegenüber verfügen, sowohl ihrer Quantität als ihrer Qualität nach ungleich, und es ist somit einleuchtend, daß ein Mikroorganismus, der sich dem parasitischen Leben in einer bestimmten Tierart angepaßt hat, hiermit noch nicht die Fähigkeit erworben zu haben braucht, auch in einer anderen Spezies zu wachsen und zu gedeihen. Mit anderen Worten: die Virulenzsteigerung, die sich im Verlauf der natürlichen Anpassungsvorgänge eingestellt hat, oder die wir durch unsere künstlichen Tierpassagen erzielen, bezieht sich zunächst und in erster Linie nur auf die hierzu verwendete Tierspezies, und es ist a priori

gar nicht vorauszusagen, wie sich der so veränderte Mikroorganismus anderen Tierarten gegenüber verhalten wird. Drei Fälle sind hier denkbar: entweder hat sich die Virulenz des betreffenden Bakteriums, die wir künstlich gesteigert haben, anderen Tierspezies gegenüber vollkommen unverändert erhalten, oder sie hat zugenommen, oder endlich sie hat abgenommen. Alle drei Fälle sind tatsächlich beobachtet worden, und es sei erlaubt, für jeden ein illustrierendes Beispiel anzuführen: Schickt man den Erreger der Hühnercholera durch das Huhn hindurch, so steigert sich zwar seine Virulenz für dieses Tier, bleibt aber nach Voges für das Meerschweinchen vollkommen unverändert: der erste der drei möglichen Fälle, vermutlich auch der häufigste. Im Gegensatz hierzu sollen nach Pasteur die Schweinerotlaufbazillen durch Taubenpassagen auch für das Schwein virulenter gemacht werden können, während nach Knorr und Petruschki Streptokokken ihrer Virulenz für das Kaninchen verlustig gehen sollen, wenn sie an den Mäusekörper akklimatisiert werden.

Organvirulenz.

Aber nicht nur an einzelne Tierspezies kann eine Anpassung der pathogenen Mikroorganismen erfolgen, unter Umständen kann sich dieser Vorgang, wie Eisenberg vor kurzem in einer interessanten Studie über das Infektionsproblem betont hat, sogar nur auf einzelne Gewebe oder Organe einer Tierart erstrecken, derart, daß die Bakterien eine besondere Vorliebe für diese Organe, eine ganz spezielle Fähigkeit, sie zu ihrer Ansiedlungsstätte zu machen, erwerben. So hat Martini bei Inhalationsversuchen mit Pestbazillen, bei denen in einer Serie von Tierpassagen der Lungensaft der eingegangenen Ratten immer wieder neuen Versuchstieren auf dem Wege des Respirationstraktes beigebracht wurde, nicht nur eine allgemeine Virulenzsteigerung der Bazillen beobachtet, sondern auch feststellen können, daß sie die Fähigkeit erlangt hatten, auch bei subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung immer wieder Pestpneumonie hervorzurufen. Forssner, der einen Streptococcus auf Nierenbrei züchtete, konnte zwar eine Abnahme seiner Virulenz im allgemeinen feststellen, fand aber, daß er nunmehr mit Vorliebe Nierenmetastasen hervorrief, eine Fähigkeit, die dem virulenteren Ausgangsstamme abgegangen war. Kruse und Kemp endlich hatten ein Bakterium aus der Gruppe der Fleischvergifter, das zwar vom Magen aus hoch infektiös wirkte, bei subkutaner und intraperitonealer Einverleibung dagegen nur geringe Virulenz zeigte, durch eine Reihe von Peritonealpassagen an diesen Modus der Einführung gewöhnen können, während es gleichzeitig seine Wirksamkeit vom Verdauungskanal aus eingebüßt hatte. Derartige und eine Reihe anderer analoger Tatsachen beweisen wohl mit aller Deutlichkeit, daß es in der Tat eine Organvirulenz gibt, die wir nach dem Gesagten mit Fug und Recht als einen speziellen Fall der allgemeinen Anpassungsvorgänge auffassen dürfen, durch die sich die Bakterien an das physikalisch-chemische Milieu und an die Abwehrkräfte des tierischen Organismus zu akkommodieren vermögen. Man wird Eisenberg wohl beistimmen dürfen, wenn er vermutet, daß gerade die bisher noch wenig beachtete Organvirulenz in Zukunft eine große Bedeutung für die Pathologie der ansteckenden Krankheiten erlangen dürfte.

Diese Tatsachen sind nun von großer Bedeutung für unsere Auffassung von dem Wesen der Virulenz. Sie lehren uns, daß man kein Recht hat, wie es so oft geschieht, von der Virulenz eines Mikroorganismus schlechtweg und ohne weitere Angabe zu reden, sondern

daß man stets nur von seiner Virulenz für eine bestimmte Tierspezies sprechen darf. Daraus geht aber hervor, wie mißlich es ist, aus der im Tierversuche ermittelten Virulenz eines Mikroorganismus auf seine pathogenen Fähigkeiten dem Menschen gegenüber irgendwelche Schlüsse zu ziehen und wie wenig ferner die früher so beliebte Einteilung der Mikroorganismen in virulente oder infektiöse und nichtinfektiöse Arten den Tatsachen Rechnung trug. Die Unzweckmäßigkeit dieser eben erwähnten Einteilung — vorausgesetzt nämlich, daß dieselbe mehr sein will als eine lediglich zu praktischen Zwecken vorgenommene grobe Rubrizierung — wird noch einleuchtender, wenn man bedenkt, daß eine ganze Reihe von gewöhnlich rein saprophytischen Mikroorganismen, wie Bac. pyocyaneus, proteus, prodigiosus, subtilis u. a. m. ab und zu auch im menschlichen und tierischen Organismus unter Verhältnissen angetroffen wurden, welche ihre pathogene Rolle außer Zweifel stellen mußten. Überdies ist es mehrfach gelungen, harmlosen Saprophyten — sog. obligaten Saprophyten, wie der Terminus lautete — durch Tierpassagen Virulenz zu verleihen, so dem Bac. megatherium, mesentericus vulgatus und prodigiosus, und es dürfte daher wohl kaum zweifelhaft sein, daß man mit einiger Mühe und Geduld auch bei den meisten anderen „nichtpathogenen" Mikroorganismen zum Ziele kommen könnte und daß jedenfalls prinzipielle Schwierigkeiten in dieser Richtung nicht bestehen. Es gibt eben keine unüberbrückbare Kluft zwischen den virulenten und nichtvirulenten Bakterien, sondern es existiert eine Fülle von Zwischenstufen und Übergängen, und jeder Mikroorganismus vermag sich auf dieser Stufenleiter der Virulenz unter geeigneten Verhältnissen in weitem Umfange aufwärts oder abwärts zu bewegen. Viel zweckmäßiger ist daher die neuerdings von Bail aufgestellte Unterscheidung der Mikroorganismen.

Bails Einteilung.

1. in echte invasive Arten, welche schon in den geringsten Mengen infektiös wirken: Parasiten;

3. in fakultativ invasive Arten, deren Haftenbleiben und Vermehrung im Tierkörper nur durch besondere Umstände (große Bakteriendosen, Toxinproduktion und dergl.) ermöglicht wird: Halbparasiten, und endlich

3. in solche Arten, welche sich für gewöhnlich im Organismus überhaupt nicht zu halten vermögen: die eigentlichen Saprophyten.

Halbparasiten.

Denn durch die Einschiebung der Gruppe der Halbparasiten wird gerade die früher erwähnte tiefe Kluft, welche künstlich und in den Tatsachen nicht entsprechender Weise zwischen den beiden Extremen der Virulenz aufgerissen wurde, in sehr geeigneter Weise überbrückt. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Mikroorganismen besteht, abgesehen von der Fähigkeit der Toxinproduktion, nur in der Leichtigkeit, mit welcher sie sich der parasitischen Lebensweise anzupassen vermögen. Wie geringe Veränderungen des äußeren Milieus aber oft schon imstande sind, die Virulenz eines Bakteriums zu steigern, dafür mag ein interessantes Beispiel, das wir Dieudonné verdanken, Zeugnis ablegen. Der Milzbrandbazillus vermag unter gewöhnlichen Verhältnissen weder den Frosch noch die Taube zu infizieren, auch wenn er für gewisse Säugetiere sehr virulent ist. Nun weicht aber die Körpertemperatur sowohl der Amphibien als der Vögel nicht unerheblich von derjenigen der Säugetiere ab, indem sie bei den ersteren weit unter 37° gelegen ist, bei den letzteren dagegen über 37°, nämlich 41—42° C beträgt, beides Temperaturen, die sich von dem Wachstums-

optimum des Milzbrandbazillus recht weit entfernen und bei welchen er schon recht schlecht zu gedeihen vermag. Es genügt jedoch nach DIEUDONNÉ, die Bazillen an die Temperatur von 10 bezw. 42° allmählich zu gewöhnen, um ihnen auch diesen beiden Tierspezies gegenüber Virulenz zu verleihen. Wie man sieht, liegen also hier die Verhältnisse der Akklimatisation ganz besonders einfach und durchsichtig.

Methoden der Virulenzabschwächung.

Kehren wir nach dieser kleinen Abschweifung nunmehr wieder zu den Methoden der Virulenzveränderung zurück, so haben wir, was die Steigerung derselben betrifft, mit dem oben Gesagten die vorhandenen Möglichkeiten so ziemlich erschöpft, und wir haben nur noch einige sehr gebräuchliche Abschwächungsverfahren in Kürze kennen zu lernen. Suchen die bisher besprochenen Methoden ihr Ziel durch Anpassung der Mikroorganismen an die parasitische oder saprophytische Lebensweise zu erreichen, so arbeiten die nun darzulegenden mit wesentlich anderen Mitteln. Im Prinzip handelt es sich bei diesen Verfahren der Virulenzabschwächung darum, die Bakterien unter ungünstige Lebensbedingungen zu bringen und den verschiedensten Schädlichkeiten auszusetzen, derart, daß sie zwar nicht abgetötet, aber doch in ihren höchsten vitalen Leistungen beeinträchtigt werden.

Abschwächung durch thermische Mittel.

Eine Reihe derartiger Noxen, denen die zu mitigierenden Mikroorganismen unterworfen werden, sind thermischer Natur. So war es TOUSSAINT gelungen, durch 10 Minuten langes Erhitzen von Milzbrandblut auf 55° den Anthraxbazillus wenigstens vorübergehend avirulent zu machen. Dauernder waren die Resultate, als PASTEUR, CHAMBERLAND und ROUX diesen Mikroorganismus wochenlang bei Temperaturen von 42—43° züchteten; von welchem bedeutenden Einfluß bei diesen hohen Temperaturen bereits Unterschiede von Zehntelgraden sein können, beweist die Tatsache, daß der vollkommene Virulenzverlust

bei der Temperatur von 42° nach 43 Tagen
„ „ „ „ 42,6° „ 24 „ und
„ „ „ „ 44° schon nach 9 Tagen

eingetreten war. — ARLOING, CORNEVIN und THOMAS erhielten durch verschieden lange dauernde Erhitzung von sporenhaltigem Rauschbrandmaterial auf 85—100° beliebige Stufengrade geringerer Virulenz, und auch beim Milzbrandbazillus hat man die Erfahrung gemacht, daß zur Abschwächung sporenhaltiger Bazillen höhere Temperaturgrade erforderlich sind als für sporenfreie. Offenbar sind eben die Sporen infolge der Resistenz ihrer Membran und wegen ihres geringen Wassergehaltes viel schwieriger durch äußere Agentien zu beeinflussen als die sukkulenteren Vegetationsformen.

Abschwächung durch andere physikalische Mittel.

Viel geringere Bedeutung als diese thermischen Prozeduren, welche als Mittel zur Herstellung mancher Vakzins, wie wir noch sehen werden, eine gewisse praktische Rolle gespielt haben und zum Teil auch heute noch spielen, besitzt eine Reihe anderer, ebenfalls physikalische Kräfte benutzender Abschwächungsverfahren: so die Erhöhung des Atmosphärendruckes auf das Drei- bis Sechsfache, entweder für sich allein oder in Kombination mit Erwärmung angewendet; die Einwirkung des elektrischen Stromes und des Lichtes. Allerdings ist gerade bei diesen letzteren beiden Verfahren ein wesentlicher Anteil der Wirkung chemischen (thermo-, radio- und elektrochemischen) Kräften zuzuschreiben, die übrigens ja auch bei der Abschwächung durch bloße Temperaturerhöhung nicht vollkommen ausgeschlossen werden können. Dasselbe

dürfte für die beim Pneumokokkus nachgewiesene Abschwächung durch Austrocknung gelten.

Diese Bemerkung leitet uns naturgemäß zu den eigentlichen chemischen Methoden hinüber, welche sich ihrer großen Wirksamkeit wegen einer ausgedehnten Verwendung erfreuen. Da das Prinzip dieser Verfahren, wie bereits auseinandergesetzt, eine innerhalb gewisser Grenzen beschränkt bleibende Schädigung der Mikroorganismen beabsichtigt, so werden zur Abschwächung besonders solche Substanzen verwendet, welche dieselben in stärkeren Konzentrationen zu töten vermögen; also in erster Linie die altbekannten Antiseptika: Karbolsäure, Chlor, Jodtrichlorid, auch Kaliumbichromat, Alkohol usw. Natürlich müssen die den Nährlösungen zuzusetzenden Mengen dieser Stoffe derartig vorsichtig dosiert sein, daß das Wachstum der Bakterien keine allzustarke Hemmung erfährt. Auch starke Azidität oder Alkaleszenz des Nährbodens, mag sie nun von vornherein absichtlich erzeugt worden sein oder sich erst im Verlauf der Entwicklung der Bakterien durch Zuckervergärung und Eiweißspaltung von selbst eingestellt haben, kann leicht zu einer Verminderung der Virulenz führen, und dieselbe Wirkung können andere Stoffwechselprodukte der Bakterien besitzen, die sich in älteren Kulturen anhäufen. Doch scheint gerade die durch diese letzteren Substanzen hervorgerufene Abschwächung recht flüchtiger Natur zu sein und bei Überimpfung auf neue Nährböden rasch zu verschwinden.

Abschwächung durch chemische Mittel.

Nur eine Art chemischer Einwirkung, die zur Virulenzverminderung führen kann, möge hier noch kurz erwähnt werden, teils ihres historischen Interesses wegen, teils deshalb, weil dieselbe doch wohl eine etwas andere Beurteilung verdient, als die bis jetzt genannten chemischen Verfahren: wir meinen die Abschwächung durch reichliche Sauerstoffzufuhr, wie sie Pasteur zuerst bei den Bazillen der Hühnercholera und des Schweinerotlaufes beobachtet hat. Man wird sich schwer vorstellen können, daß die Anwesenheit der mäßigen Sauerstoffmengen, welche durch die ausgiebige Lüftung der Kulturgefäße eingeführt werden, auf diese ohnedies aeroben Mikroorganismen ähnlich wirken solle, wie die Gegenwart eines Desinfiziens. Viel näher liegt es, sich die Abschwächung in diesem Falle durch den Verlust einer Anpassungsvorrichtung zu erklären, welche den Bazillen ermöglicht, im tierischen Organismus zu wachsen, und zwar führt hierzu die folgende Überlegung. Wie wir durch Ehrlichs Untersuchungen, die in seinem Buche über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus niedergelegt sind, wissen, ist weder im Blute noch in den Geweben freier Sauerstoff zugegen; im ersteren ist er bekanntlich in wenn auch lockerer chemischer Bindung an das Hämoglobin gekettet; die Gewebe hingegen besitzen sogar ein mehr oder minder stark ausgeprägtes Reduktionsvermögen, das in manchen Organen sogar recht beträchtliche Grade annimmt. Es müssen somit pathogene Mikroorganismen, die im Blut und in den Geweben gedeihen, die Fähigkeit besitzen, auch ohne Sauerstoff oder wenigstens mit einem Minimum von freiem Sauerstoff auszukommen. Daß sie diese Fähigkeit und damit eine Vorbedingung für ihr parasitisches Wachstum verlieren können, wenn sie an reichliche Sauerstoffmengen gewöhnt werden, ist einleuchtend, und somit wäre eine wie mir scheint nicht unplausible Erklärung für die Pasteursche Beobachtung gegeben, welche allerdings noch der experimentellen Bestätigung bedürfte.

Abschwächung durch Sauerstoffzufuhr.

Fehlerquellen bei der Beurteilung der Abschwächung.

Zum Schlusse unserer Betrachtungen über die Virulenzveränderung sei nur noch in Kürze auf eine Fehlerquelle aufmerksam gemacht, welche sich leicht bei den Abschwächungsversuchen einschleichen kann und deren Übersehen in der Tat auch die Unbrauchbarkeit mancher diesbezüglicher Angaben verschuldet hat. Geht nämlich unter dem Einflusse der Prozeduren, welche die Abschwächung bewirken sollen und welche ja, wie erwähnt, vielfach eine Schädigung der Bakterien bedingen, ein beträchtlicher Teil der letzteren zugrunde, so wird es den Anschein erwecken können, als hätte die betreffende Kultur an Virulenz eingebüßt, während tatsächlich die Ursache der abgeschwächten Wirkung nur in der geringeren Anzahl lebender Individuen gelegen ist, die dem Versuchstiere einverleibt wurden. Auch kann durch das Abschwächungsverfahren eine Zerstörung von fertig gebildeten Giften, die sich in der betreffenden Kultur vorfinden, bewirkt werden und somit im Tierversuche ein schwächerer Effekt zutage treten, ohne daß deshalb eine wirkliche Abschwächung der Virulenz stattgefunden hätte. So hat z. B. Jodtrichlorid eine zweifellos giftabschwächende Wirkung gegenüber dem Diphtherie- und Tetanustoxin. Vor beiden Täuschungen kann man sich aber in sehr einfacher Weise dadurch bewahren, daß man nicht sofort mit derselben Kultur experimentiert, welche den schädigenden Agentien direkt ausgesetzt wurde, sondern daß man von dieser auf einen neuen Nährboden abimpft und so zur Virulenzprüfung erst die zweite Bakteriengeneration heranzieht. Dann ist natürlich ein solcher Irrtum vollkommen ausgeschlossen und eine Verminderung der pathogenen Wirkung direkt für eine Abnahme der Virulenz beweisend.

Zusammenfassung.

Wie aus allen diesen Betrachtungen hervorgeht, stellt also die Virulenz der Mikroorganismen keine einheitliche Eigenschaft dar, sondern kommt erst durch das Zusammenwirken einer ganzen Reihe verschiedenartiger Faktoren zustande, die wir nur in Kürze nochmals zusammenfassen wollen: Vorbedingung für die Entwicklung der Bakterien im tierischen Organismus ist zunächst ihre Anpassung an das dort herrschende osmotische Milieu, an die Temperatur- und Alkaleszenzverhältnisse, an die Salze und Nährstoffe usw. Ferner müssen aber die virulenten Mikroorganismen, um im Tierkörper gedeihen zu können, gegen die später noch näher zu betrachtenden bakterienfeindlichen Einrichtungen des Organismus, gegen die bakteriziden Wirkungen der Körpersäfte und gegen die Angriffe der weißen Blutkörperchen gewappnet sein, wobei, wie erwähnt, die Ausbildung einer Kapsel eine besondere Rolle spielen dürfte. Endlich können die Bakterien auch aktiv, durch Produktion von Giftstoffen der verschiedensten Art, die Widerstandsfähigkeit des befallenen Organismus herabsetzen, die Leukozyten in ihrer Tätigkeit lähmen, bezw. durch Aggressinwirkungen vom Kriegsschauplatze fernhalten und die Schutzstoffe der Körpersäfte paralysieren.

Literatur.

Meyer und Ransom, Arch. f. experim. Path., 1903.
Courmont und Doyon, Compt. rend. de la soc. de biolog. 1893, 1898. Le Tétanos, Paris 1899.
Morgenroth, Arch. internat. de Pharmacodyn., 1900.
Marie, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897.
Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896.
Pasteur, Compt. rend. de l'acad., 1882.

Voges, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIII, 1896.
Dieudonné, Arbeiten aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, 1894.
Toussaint, Séance de l'acad. de méd. de Paris 1880, 3 août.
Arloing, Cornevin und Thomas, Le charbon symptomat., 1887.
Pasteur, Chamberland und Roux, Compt. rend., Tome XCII.
Pasteur, Compt. rend. de l'acad. Tome XC.
Bail, Arch. f. Hyg. 1905, Bd. LIII u. ff.
Eisenberg, Zentr. f. Bakt. Bd. 45, 1908; Bd. 47, 1908.
Preisz, Zentr. f. Bakt. Bd. 49, 1909.
Danysz, Annal. de l'Instit. Pasteur 1900.

VI. Verhalten der Mikroorganismen im infizierten Tierkörper.

Wir haben in einer der vorhergehenden Vorlesungen die Grundprinzipien kennen zu lernen gesucht, welche die Lokalisation und die Verteilung der von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe im tierischen Körper beherrschen. Es bleibt uns nun noch übrig, auch die Verteilung und Lokalisation der Mikroorganismen selbst in den Organen und Geweben näher zu studieren und ihre weiteren Schicksale daselbst zu verfolgen.

Eingangspforte der pathogenen Keime.

Wir haben gesehen, daß es zwei Gruppen pathogener Mikroorganismen gibt, deren eine von allen möglichen Punkten der Körperoberfläche aus in die Gewebe einzudringen und Infektionen hervorzurufen vermag, während die andere Gruppe einer ganz bestimmten Infektionspforte bedarf, um pathogen wirken zu können. Ein Beispiel für die erste Kategorie bilden die pathogenen Kokken oder der Pestbazillus, während der Vibrio der Cholera asiatica, der Dysenteriebazillus als Repräsentanten der zweiten Gruppe von Mikroorganismen betrachtet werden können, indem sie nur auf der Darmschleimhaut die günstigen Bedingungen für ihre erste Ansiedlung vorfinden. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es dann noch Arten, die, wie der Gonokokkus oder der Diphtheriebazillus, zwar eine bestimmte Schleimhaut bevorzugen, aber doch auch von anderen Schleimhäuten aus in die Gewebe eindringen können, auf der Haut oder auf Wunden hingegen ohne Wirkung bleiben.

Wir sehen also, daß bereits in den Eingangspforten, welche verschiedenen Mikroorganismen offen stehen, ein gewisses Auswahlvermögen derselben zum Ausdruck kommt, und wir müssen uns daher fragen, wodurch dasselbe eigentlich bedingt wird.

Fähigkeit, in Blut und Geweben zu wachsen.

Stellen wir nun zwei der extremsten Vertreter der erwähnten beiden Gruppen einander gegenüber, etwa den Pestbazillus auf der einen, den Choleravibrio auf der anderen Seite, und vergleichen wir ihr Verhalten im menschlichen Organismus miteinander, so springt uns sofort ein ganz charakteristischer Unterschied in die Augen. Der Pestbazillus ist ein typischer Septikämieerreger, der aufs trefflichste in allen Geweben und Körperflüssigkeiten gedeiht und sich speziell auch im Blut reichlich zu vermehren vermag. Dagegen hat man den Choleravibrio bei der menschlichen Cholera nur selten im Blute oder in den Geweben vorgefunden, obwohl angesichts der ausgedehnten Epitheldesquamationen und oberflächlichen Nekrosen, die sich im Darm bei dieser Erkrankung finden, reichlich Gelegenheit für eine Resorption lebender Keime und einen Transport derselben in die Organe geboten wäre. Da überdies auch im Tierversuche nur dann eine Überschwemmung der

Blutbahn mit den Vibrionen stattfindet, wenn sie in sehr bedeutender Menge in den Peritonealsack eingespritzt werden, während sich bei Verwendung kleinerer Mengen eine Verbreitung über die Bauchhöhle hinaus nicht nachweisen läßt, so muß man also annehmen, daß der Choleravibrio für das Wachstum im Blut und in Geweben offenbar sehr wenig geeignet sein dürfte und daß ihm daher alle jene Pforten, welche aus der Außenwelt direkt in die Gewebe führen, wie feinste Hautverletzungen, Rhagaden, Wunden u. dgl. verschlossen sein müssen. Hingegen ist es ganz verständlich, wie ein in den Säften und Geweben leicht fortkommender Mikroorganismus von der Art des Pestbazillus jede derartige minimalste Kontinuitätstrennung als Infektionspforte benutzen kann, ohne an irgend eine besondere Lokalität gebunden zu sein.

Lassen sich also manche Eigenheiten der primären Lokalisation pathogener Keime zweifellos bereits durch ihre mehr oder weniger stark ausgeprägte Fähigkeit erklären, im Blut und in den tiefer gelegenen Geweben zu gedeihen, so wird hierdurch doch nur ein Teil dieser Phänomene dem Verständnis näher gerückt. Warum z. B. ein Schleimhautparasit, wie der Vibrio der Cholera asiatica, nur auf der Darmschleimhaut, nicht aber auf der des Mundes, Ösophagus, Magens, des Genitaltraktes usw. zur Ansiedelung gelangt, wird hierdurch nicht ohne weiteres verständlicher, und es müssen also noch andere Umstände von wesentlichem Einfluß auf die primäre Invasionsstelle der Mikroben sein.

Beschaffenheit der Schleimhaut.

Zweifellos wird die Beschaffenheit des betreffenden Deckepithels — ob Platten- oder Zylinderepithel — eine gewisse Rolle spielen; auch die Art und besonders die chemische Reaktion der betreffenden Schleimhautsekrete dürfte von großer Bedeutung sein. Nimmt man doch an, daß die saure Reaktion des Mageninhaltes eine Entwicklung des gerade gegen Säuren sehr empfindlichen Choleravibrio daselbst unmöglich macht, wenn sie auch, bei dem kurzen Aufenthalt des Speisebreies im Magen, nicht immer hinreichen dürfte, um eingeführte Vibrionen sicher abzutöten. Zumal bei größerem Schleimgehalt des Magensaftes, wie er sich bei Magenkatarrhen leicht einstellt, sind die Bedingungen für die Vermehrung der Choleravibrionen keineswegs ganz ungünstige. Zu dieser Wirkung der Schleimhautsekrete gesellt sich die gleichzeitige Anwesenheit anderer rein saprophytischer Keime auf der Schleimhautoberfläche, welche eine stärkere Vermehrung gewisser pathogener Arten unterdrücken, ja dieselben sogar durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte abtöten können.

Giftempfindlichkeit der Schleimhaut.

Abgesehen von diesen und anderen ähnlichen Momenten kommt schließlich aber noch in Betracht, daß auch die spezifische Giftempfindlichkeit der betreffenden Schleimhäute eine Rolle bei der primären Lokalisation der Mikroben zu spielen imstande sein dürfte. Es ist nämlich eine bekannte und vielfach beobachtete Tatsache, daß gequetschte, verätzte, entzündete oder in irgend einer anderen Weise geschädigte Gewebe einen besonders günstigen Boden für die Entwicklung pathogener Keime darstellen. So wissen wir z. B., daß der Tetanusbazillus, der sich bei der Einimpfung in gesundes Gewebe absolut nicht zu vermehren vermag, hierzu die erforderlichen Bedingungen vorfindet, wenn vorher stärkere mechanische Läsionen der Impfstelle, Quetschungen der Weichteile, Frakturen der Knochen usw. erzeugt wurden. Es ist nun ganz gut denkbar und durchaus nicht unwahrscheinlich, daß manche Mikroorganismen nur auf jenen Schleimhäuten festen Fuß zu fassen vermögen, welche durch eine besondere Empfindlichkeit ihren giftigen

Produkten gegenüber ausgezeichnet sind und durch sie eine sozusagen präparatorische Schädigung erfahren, die sie erst für die Bakterienansiedelung geeignet macht. Wenn wir bedenken, daß z. B. nach Versuchen von KRAUS und GROSZ u. a. die keimfreien Filtrate von Gonokokkenkulturen auf der menschlichen Urethralschleimhaut eine schleimig-eitrige Entzündung hervorrufen, die allerdings nur kurze Zeit andauert und bereits nach 24—36 Stunden wieder verschwunden ist, so können wir uns wohl vorstellen, daß derartige reizende und schädigende Wirkungen von Bakterienprodukten an gewissen, besonders empfindlichen Stellen eine Prädisposition für die Bakterieninvasion schaffen können, während andere Schleimhäute, die von den Giftstoffen weniger zu leiden haben, also giftfest sind, dadurch auch vor dem Eindringen der lebenden Krankheitserreger geschützt bleiben würden.

Sekundärinfektion.

Derartige präparatorische Schädigungen der Gewebe spielen auch sonst bei dem Zustandekommen von Infektionen eine hervorragende Rolle. Häufig sind sie durch die Einwirkung anderer pathogener Arten bedingt, welche den Boden für die Sekundärinfektion, wie man sich ausdrückt, vorbereiten, oder aber die Infektion kommt von vornherein durch das Zusammenwirken mehrerer Spezies zustande, deren giftige Stoffwechselprodukte in ihrem Vereine jene Gewebsläsionen erzeugen, die für ihr Gedeihen und ihre Vermehrung erforderlich sind: in diesem Falle spricht man dann von einer Mischinfektion.

Mischinfektion.

Eins der bekanntesten und häufigsten Beispiele für eine Sekundärinfektion ist, wie Sie wissen, das Hinzutreten von Streptokokkenprozessen zu rein tuberkulösen Erkrankungen der Lunge, ein Vorkommnis, das sich bekanntlich durch die Ausprägung eines ganz charakteristischen Fiebertypus klinisch zu dokumentieren pflegt. Bezüglich der Mischinfektion sei wieder an das Beispiel des Tetanusbazillus erinnert, der ja unter den natürlichen Verhältnissen meist gleichzeitig mit Eitererregern in die Gewebe gelangt, die ihm dann durch ihre Tätigkeit jene Bedingungen zum Wachstum und zur Vermehrung schaffen, welche er, wie erwähnt, in den normalen Geweben nicht zu finden vermag.

Lokale Schutzvorrichtungen.

Rechnen wir endlich noch dazu, daß die verschiedenen Körperstellen, die als Eingangspforte dienen können, eine sehr verschiedene Organimmunität besitzen, d. h. über sehr verschiedene Schutzvorrichtungen verfügen, die natürlich ebenfalls von großem Einfluß auf den Ort der primären Bakterienansiedlung sein müssen, so erkennen wir, daß dieses Problem ein außerordentlich kompliziertes ist und durch eine große Anzahl von Faktoren bestimmt wird, die wir wohl nur zum kleinsten Teil kennen dürften, jedenfalls aber in ihrer relativen Tragweite heute noch nicht zu überschauen vermögen. —

Die lokal zur Ansiedlung gelangten Mikroorganismen können nun entweder an den Ort derselben gebunden bleiben oder aber sich über ihn hinaus verbreiten und im Tierkörper weiter wuchern.

Ausbreitung der Infektion.

Diese Ausbreitung der Infektion zeigt sich — abgesehen von der spezifischen Eigenart der betreffenden Krankheitserreger und vom Orte des Primäraffekts — in hohem Maße abhängig von der Menge der einverleibten Keime. WATSON CHEYNE, der diese Frage zahlenmäßig zu studieren unternahm, hat gefunden, daß 10000—300000 Hühnercholerabazillen eines bestimmten Stammes, beim Kaninchen subkutan injiziert, nur eine lokale Affektion hervorzurufen vermochten, während größere Mengen von 300000 Keimen und darüber stets zur Allgemeininfektion führten. Ein anderes, sehr instruktives Beispiel über den Einfluß der

eingeführten Bakterienmengen auf ihre Ausbreitung im Organismus haben KRUSE und PANSINI beigebracht, welche mit einem sehr wenig virulenten Pneumokokkenstamm arbeiteten. In sehr kleinen Dosen subkutan injiziert, machte derselbe Kaninchen überhaupt nicht krank; die Bakterien kamen offenbar in diesem Falle garnicht zur Entwicklung. Etwas größere Dosen riefen eine immerhin sehr begrenzt bleibende Bakterienwucherung und in ihrem Gefolge eine schwache Entzündung hervor, deren Produkte jedoch bald, ohne Spuren zu hinterlassen, resorbiert wurden. Mittlere Dosen erzeugten ein starkes Exsudat mit reichlicher Vermehrung der Pneumokokken, das in Abszedierung überging, große Dosen endlich töteten das Versuchstier unter den Erscheinungen der Septikämie. Begreiflicherweise tritt dieser Einfluß der einverleibten Bakterienmenge besonders bei Mikroorganismen hervor, welche durch eine geringere Infektiosität gekennzeichnet sind, während die stärksten Infektionserreger aus der Klasse der septikämischen Bakterien, wie bereits erwähnt, oft schon in wenigen Einzelindividuen tödliche Allgemeinerkrankung mit schrankenloser Vermehrung und Ausbreitung der Keime im Organismus hervorrufen können. Doch kommt auch bei diesen so energisch wirkenden Arten der Einfluß der Bakterienmenge oft noch deutlich in der Schnelligkeit des ganzen Krankheitsverlaufes zum Ausdruck.

Einfluß der Bakterienmenge.

Damit sind wir aber bei der Würdigung der wichtigen Rolle angelangt, welche dem Virulenzgrad der pathogenen Spezies bei ihrer Ausbreitung im Organismus zukommt. Bereits anläßlich der Erörterung der Frage, wie man die Virulenz eines Krankheitserregers bestimmen kann, haben wir andeutungsweise darauf hingewiesen, daß unter anderem auch die Ausdehnung der durch ihn gesetzten Veränderungen ein Maß für dieselbe abgeben kann. KRUSE unterscheidet hiernach etwa folgende Virulenzstufen:

Virulenz und Ausbreitung im Organismus.

1. Kleine Bakterienmengen erzeugen bereits Septikämie. Ein Beispiel hierfür liefert, wie schon erwähnt, der Milzbrand- oder der Pestbazillus.
2. Kleine Mengen erzeugen Lokalisationen mit Metastasen, größere Septikämie (Rotz bei Feldmäusen).
3. Kleine Mengen erzeugen einen Lokalaffekt, mittlere daneben Metastasen, größere Septikämie. Hierher gehört das bereits zitierte Beispiel der Pneumokokken- und Streptokokkeninfektion beim Kaninchen.
4. Kleine Mengen sind nicht wachstumsfähig, mittlere und große bewirken Lokalisationen und Metastasen.
5. Auch große Mengen entwickeln sich nur lokal.
6. Auch die größten Bakterienmengen sind nicht wachstumsfähig. Reine Saprophyten.

Bei den großen Schwankungen, welchen, wie ausführlich dargelegt wurde, die Virulenz pathogener Keime unterliegt, ist es klar, daß die Stufe, die irgend eine Art auf dieser Virulenzskala einnimmt, nichts Festes und Unwandelbares darstellt, sondern ebenfalls nach den äußeren Schicksalen der betreffenden Kultur sich ändert. Dementsprechend gibt es auch alle möglichen Übergänge zwischen den von KRUSE aufgestellten Virulenzstufen und alle möglichen Grade der Bakterienvermehrung und Ausbreitung im infizierten Organismus.

Es ist nun vielleicht nicht überflüssig, zu erwähnen, daß auch in anderer Beziehung die Abgrenzung dieser verschiedenen Virulenzstufen

voneinander keine absolut scharfe ist. Auch bei streng lokalisiert bleibenden Affektionen kommt es nämlich sehr häufig zur Verschleppung einzelner Keime in das Blut und in andere Organe, wo sie, bei Anwendung geeigneter Züchtungsmethoden, lebend angetroffen werden können. Selbst bei einer Affektion, bei der stets nur eine so geringe Keimvermehrung angetroffen wird, wie beim Tetanus, hat man im Blut und in der Milz und anderen inneren Organen die typischen Tetanusbazillen mit aller Sicherheit nachweisen können, und ZUMPE hat das Herz einer an Tetanus verstorbenen Maus in toto in Nährbouillon gebracht und daraus die Erreger nach viertägiger Anreicherung isolieren können. Ebenso finden sich bei der lokalen Diphtherie die Bazillen, wenn auch stets nur spärlich, in den Lymphdrüsen, im Blut und in den parenchymatösen Organen vor.

Verschleppung einzelner Keime.

Demnach dürfte also wohl der Übergang vereinzelter Keime vom Orte der primären Ansiedelung aus in die Saft- und Blutbahnen ein sehr häufiges, wenn nicht geradezu regelmäßiges Vorkommnis darstellen. Wenn nun gleichwohl nur in einem kleinen Teil dieser Fälle die in die Gewebe verschleppten Keime daselbst festen Fuß fassen, sich vermehren und zur Bildung von Metastasen Veranlassung geben, so sehen wir uns hier ganz ähnlichen Problemen gegenüber, wie sie uns bei Besprechung der Eintrittspforten der Mikroorganismen entgegengetreten waren, und es dürften daher an dieser Stelle analoge Betrachtungen anzustellen sein.

Lokalisation in bestimmten Organen.

Daß in der Tat manche Organe ganz hervorragend dazu disponiert erscheinen, im Blute zirkulierenden Krankheitserregern bestimmter Art eine Stätte der Zuflucht und Ansiedelung darzubieten, dafür gibt es eine große Zahl sehr interessanter Beispiele. Wir haben bereits einmal die Versuche von THOMAS, KOLLE und ISSAEFF zitiert, nach welchen junge Kaninchen, denen virulente Choleravibrionen in die Ohrvene eingespritzt worden waren, in einigen Tagen unter Darmveränderungen zugrunde gingen, die den am menschlichen Choleradarm beobachteten nicht unähnlich waren. Dabei fanden sich die Vibrionen massenhaft in den Kontentis und in der Darmschleimhaut, während Blut und Gewebe bei passend gewählter Dosis der eingespritzten Kultur ganz steril gefunden werden konnten. Es stellte also in diesem Falle die Darmschleimhaut den Locus minimae resistentiae dar.

Impft man das Virus der Lungenseuche, einer beim Rind vorkommenden epidemisch auftretenden Erkrankung, jungen Rindern unter die Haut ein, so tritt eine entzündliche Affektion nur an den Serosen auf: die Synovialmembranen der Gelenke und Sehnen sind geschwollen und schmerzhaft, so daß bei den Tieren ein Krankheitsbild zustande kommt, das einem generalisierten Gelenkrheumatismus ähnelt. Manchmal finden sich sogar die Wirbelgelenke von der Entzündung ergriffen. Die serösen Höhlen sind mit trüber Flüssigkeit erfüllt, ihre Wände mit Pseudomembranen bedeckt — alle übrigen Organe bleiben normal.

Nicht selten zeigen bestimmte Rassen von pathogenen Mikroorganismen eine besondere Vorliebe für gewisse Organe, eine ausgeprägte Organvirulenz, während andere dieser Eigenschaft entbehren. So haben BEZANÇON und GRIFFON einen Staphylokokkenstamm isoliert, der im Tierversuche fast konstant Gelenkaffektionen hervorrief. Ebenso sollen nach Angabe dieser beiden Forscher mäßig virulente Pneumokokken gern die Gelenke befallen.

Sind wir bei dem Erklärungsversuche derartiger auswählender Lokalisationen fast gänzlich auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen, so gibt es doch andere Fälle, bei denen die Verhältnisse bei weitem durchsichtiger sind und einen deutlichen Zusammenhang zwischen gewissen physiologischen oder pathologischen Zuständen mancher Organe und ihrer Prädisposition für die Bakterienansiedelung erkennen lassen. Bekanntlich sind jugendliche Individuen sowohl beim Menschen wie beim Tier ganz besonders für Osteomyelitiden disponiert, da sich in der Zeit des Knochenwachstums die Gegend der Epiphysenlinien im Zustand einer Hyperämie befindet, die man sogar als eine „physiologische Entzündung" angesprochen hat. Dementsprechend kann man auch bei jungen Kaninchen durch intravenöse Injektion mäßig virulenter Staphylokokken Lokalisationen in der Nähe der Epiphysenknorpel hervorrufen. Noch leichter gelingt eine derartige experimentelle Erzeugung lokaler Bakterienansiedelungen durch Herstellung eines künstlichen Locus minoris resistentiae. Wenn man auf die Gelenke tuberkulöser Tiere Traumata einwirken läßt, so gelingt es zuweilen, einen echten Tumor albus zu erzeugen. Bekannt sind ferner die mannigfach modifizierten Versuche, durch Verletzungen der Herzklappen Endokarditiden mit lokalisierter Wucherung der intravenös eingespritzten Bakterien hervorzurufen, und ähnliche Experimente sind in großer Zahl angestellt worden.

Lokalisation in geschädigten Organen.

Erwähnen wir noch, daß es manche Krankheitserreger gibt, die sich niemals lokalisieren, sondern stets nur im Blute auftreten, wie die Rekurrensspirille, und daß nicht selten auch solche Mikroorganismen, welche wohl imstande wären, sich an irgend einer Stelle des Körpers anzusiedeln, im Zustande hoher Virulenz, ohne an der Eingangspforte stärkere Reaktion hervorzurufen, sofort in die Blut- und Lymphbahnen übertreten und so eine — wie man sich ausdrückt — kryptogenetische Septikämie erzeugen, so erkennen wir, wie außerordentlich mannigfaltig die Bilder sind, die durch die verschiedenen Grade der Vermehrung und Ausbreitung der pathogenen Keime im Tierkörper zustande kommen.

Kryptogenetische Septikämie.

Nun stellt aber die mehr oder weniger ausgiebige Vermehrung, welche die pathogenen Keime im Blut und in den Geweben erfahren, nur die eine, und zwar die Lichtseite ihres Schicksals im infizierten Organismus dar. Hand in Hand mit dieser oft schrankenlosen Vermehrung geht jedoch stets gleichzeitig ein ausgedehnter Zerfall und ein massenhaftes Absterben der neuentstandenen Keime einher, ein Vorgang, dem man allerdings erst in der jüngsten Zeit die erforderliche Aufmerksamkeit zugewandt hat. Zwar haben wir bereits anläßlich der Besprechung der intrazellulären Bakteriengifte erwähnt, daß schon Buchner dem Zerfall der eitererregenden Mikroorganismen und dem hierbei stattfindenden Freiwerden ihrer Bakterienproteine, nicht aber ihrer Lebenstätigkeit die Hauptrolle bei der Eiterung zuzuschreiben geneigt war, und daß in ähnlicher Weise Pfeiffer die schweren Vergiftungserscheinungen, die das Stadium algidum der natürlichen und der experimentellen Cholerainfektion charakterisieren, auf eine Resorption zerstörter und aufgelöster Vibrionenleiber bezogen hat. Trotzdem standen jedoch diese Anschauungen der genannten Forscher lange Zeit ziemlich isoliert da und hatte man nicht gewagt, sie auch auf andere infektiöse Erkrankungen zu übertragen. Speziell was die septikämischen Prozesse betrifft, so glaubte man daran festhalten zu müssen, daß sie lediglich durch die ungehemmte Vermehrung der betreffenden Mikroorganismen

Bakterienzerfall.

gekennzeichnet seien, während man den im Laufe der Infektion eintretenden massenhaften Zerfall derselben gänzlich unberücksichtigt ließ. Erst RADZIEWSKY hat vor einigen Jahren durch eine Reihe schöner Untersuchungen den Nachweis erbracht, daß gerade die Vernichtung und Auflösung der Mikroben bei den verschiedensten Infektionen — auch wenn sie tödlich verlaufen — eine äußerst wichtige Rolle spielt, und daß somit den Anschauungen, die PFEIFFER aus dem Studium der experimentellen Cholera- und Typhusinfektion geschöpft hatte, eine bei weitem allgemeinere Bedeutung und Anwendbarkeit zukommt. Bevor wir jedoch hierauf näher eingehen, wollen wir zunächst noch einiger wichtiger Tatsachen kurz Erwähnung tun, welche PFEIFFER bereits vor längerer Zeit gefunden hatte und welche den Ausgangspunkt für RADZIEWSKYS weitere Studien darboten, die zum Teil unter der direkten Leitung des genannten Forschers angestellt wurden.

Bakterienzerstörung im Pfeifferschen Versuch

Injizierten PFEIFFER und WASSERMANN einer Anzahl möglichst gleich großer, kräftiger Meerschweinchen abgestufte Mengen frischer Cholerakultur in die Bauchhöhle, so konnte folgendes gesetzmäßiges Verhalten beobachtet werden. Minimale Mengen der Cholerakultur erzeugten eine in wenigen Stunden ablaufende fieberhafte Steigerung der Temperatur ohne sichtliche Störung des Allgemeinbefindens der Versuchstiere (Stadium I). Etwas höhere Dosen bewirkten nach einem kurzen fieberhaften Intervall ein starkes Absinken der Körperwärme und deutliche Symptome der Choleravergiftung, Muskelschwäche, fibrilläre Muskelzuckungen und allgemeine Prostration. Diese Vergiftungserscheinungen bildeten sich dann gewöhnlich ziemlich rasch zurück und nach etwa 24 Stunden waren die Meerschweinchen vollständig wiederhergestellt (Stadium II). Wurde die Quantität der injizierten Kultursubstanz vorsichtig weiter gesteigert, bis die Dosis letalis minima erreicht war, so starben die Versuchstiere mit allen Erscheinungen der Choleraintoxikation, und man fand alsdann, auch wenn die Sektion sofort post mortem vorgenommen wurde, das Peritoneum entweder vollkommen steril oder es ließen sich in demselben vereinzelte Choleravibrionen nachweisen, die dann meist in Eiterzellen eingeschlossen lagen (Stadium III). Injizierte man endlich noch größere Mengen der lebenden Vibrionen, so fand sich in der Peritonealhöhle ein reichliches seröses, manchmal auch leicht hämorrhagisches Exsudat, das von unzähligen, äußerst lebhaft beweglichen Mikroorganismen geradezu wimmelte.

Da nun natürlicherweise diese verschiedenen Stufen der Bakterienwirkung durch alle möglichen Übergangsstadien miteinander verbunden sind und da kein Grund zu der Annahme vorhanden war, daß die Vorgänge bei diesen einzelnen Stadien prinzipiell voneinander verschieden seien, so lag die Vermutung nahe, daß der massenhafte Untergang der Vibrionen nicht nur dann zustande komme, wenn kleinere Kulturmengen zur Infektion verwendet werden, sondern auch bei großen Quantitäten eintrete, in diesem Falle jedoch durch die gleichzeitige schrankenlose Vermehrung der Mikroben verdeckt werde.

Es ist klar, daß unsere kulturellen Untersuchungsmethoden nicht imstande sind, über diesen Vernichtungsprozeß der Mikroben, der ihrer rastlosen Proliferation parallel verläuft, Aufschluß zu geben. Denn unsere Züchtungsverfahren belehren uns natürlicherweise nur darüber, wieviel lebende Keime in dem zu untersuchenden peritonealen Exsudate enthalten sind. Wieviel Mikroorganismen jedoch gleichzeitig

zugrunde gehen, wie viele Bakterienleichen also neben den lebenden Individuen vorhanden sind, darüber vermag die Kulturmethode nichts auszusagen.

Färberischer Nachweis des Bakterienzerfalls.

Es war deshalb unbedingt nötig, beim Studium dieser Phänomene seine Zuflucht zur mikroskopischen Untersuchung zu nehmen und sich zur Erleichterung derselben geeigneter Farbstoffe zu bedienen. Wie wir nämlich noch sehen werden, sind nicht alle in der Bakteriologie gebräuchlichen Farblösungen zu diesem Zwecke zu verwenden. Radziewsky benutzte mit großem Erfolge Ziehlsches Karbolfuchsin oder Ehrlichsches Gentianaviolett, das er mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 30 verdünnte und eine Stunde lang auf die in gewöhnlicher Weise angefertigten Ausstrichpräparate einwirken ließ.

Fuchsinfärbung.

Wurden nun mittels feiner Glaskapillaren von Zeit zu Zeit Proben des Peritonealinhaltes von Tieren entnommen, welchen lebende Choleravibrionen, virulente Kolibazillen oder andere pathogene Keime eingespritzt worden waren, so ergaben sich nach der Fuchsinfärbung sehr überraschende Bilder. Schon kurze Zeit nach Einführung des Virus waren nämlich neben vollkommen normalen Stäbchen oder Kommaformen eine Menge deformierter und zerstörter Exemplare zu bemerken. Vor allem waren mehr oder minder regelmäßige kugelige Gebilde sichtbar, deren Querdurchmesser die Dicke der umliegenden normal gefärbten Stäbchen um das Sechs- bis Achtfache übertraf. Daneben fanden sich auch kleinere Kügelchen in allen Größenabstufungen bis herab zur Punktform, die sich wie die Riesenkugeln alle sehr deutlich mit Fuchsin gefärbt hatten. Wir werden dieser eigentümlichen Form des kugeligen Bakterienzerfalls noch später unter dem Namen des Pfeifferschen Phänomens in der Immunitätslehre begegnen.

Andere Individuen wichen in ihrer Gestalt sehr erheblich von der Kugelgestalt ab, zeigten sich eckig, unregelmäßig aufgebläht oder besaßen Fortsätze nach den verschiedenen Richtungen hin. Dabei nahm in dem Maße, als sich ihre Form von der Kugelgestalt entfernte, auch ihre Tinktionsfähigkeit immer mehr ab, bis sich dieselben nur noch schattenhaft von dem schwach gefärbten Untergrund abhoben, um schließlich, nachdem ihre Auflösung vollendet war, vollkommen unsichtbar zu werden.

Endlich fanden sich auch äußerst dünne Stäbchenformen, die in ihrer Gesamtheit kaum die Farbe annahmen und die also beweisen, daß ein Teil der Mikroorganismen ohne weitere Formveränderungen einfach zusammenschmilzt und schwindet. Andere solcher Stäbchen wiesen stellenweise intensiver gefärbte Verdickungen, Knotenbildungen oder auch polständige Kügelchen auf — Formen, wie sie A. Fischer bei der Einwirkung osmotischer Schädlichkeiten auf Bakterien beobachtet und durch einen Austritt des Bakterieninhaltes aus der Membran, durch eine Plasmoptyse, wie er es nannte, zu erklären versucht hatte.

Methylenblaufärbung.

Ganz andere Bilder erhielt jedoch Radziewsky, wenn er an Stelle des Karbolfuchsins Kühnesches Methylenblau zur Färbung dieser Präparate benutzte. Auch hier fanden sich zwar neben den normalen und vollkommen deutlich gefärbten Bazillen wohl auch degenerierte und offenbar im Beginn der Auflösung begriffene Formen: von der Fülle von aufgeblähten, deformierten und bizarr verzerrten Bakteriengestalten, die uns die Fuchsinfärbung enthüllt, war jedoch wenig zu sehen. Offenbar ist eben das Methylenblau nur imstande, einen kleinen Teil jener mannigfaltigen Degenerationsstadien zu tingieren, welche die Mikroben

bis zu ihrer vollständigen Auflösung zu durchlaufen haben. Es führt uns also die Methylenblaufärbung, wie sich RADZIEWSKY an einer Stelle seiner Arbeit ausdrückt, nur die Blüte des Mikrobenlebens vor, während sie die absterbenden und zerfallenden Individuen der Beobachtung entzieht. Daß daher die ausschließliche Berücksichtigung der Methylenblaupräparate zu ganz irrigen Vorstellungen über den Umfang der Bakterienzerstörung führen mußte, ist nach dem Gesagten einleuchtend.

Wir wollen uns hier jedoch nicht länger mit der Schilderung der mannigfaltigen Degenerationsbilder aufhalten, welche sich RADZIEWSKY beim Studium der verschiedenen pathogenen Mikroorganismen ergaben. Denn wenn auch im einzelnen bei diesen verschiedenen Arten mancherlei charakteristische Differenzen zu beobachten waren, die durch die Form und Größe der Keime, die Anwesenheit oder das Fehlen einer Kapsel und durch andere ähnliche Merkmale bedingt waren, so zeigte der Vorgang der Bakterienauflösung doch im großen und ganzen überall denselben Grundtypus. Wir wollen vielmehr sofort daran gehen, zu untersuchen, welche allgemeinen Schlußfolgerungen sich aus diesen Beobachtungen RADZIEWKYS ableiten lassen und welche Bedeutung denselben für die Erklärung gewisser Infektionserscheinungen zukommt.

Wie wir gesehen haben, ist jede bakterielle Infektion — auch wenn sie zu einem tödlichen Ende führt — durch zwei gleichzeitig verlaufende, aber einander direkt entgegengesetzte Prozesse charakterisiert: eine rastlose Vermehrung der betreffenden Mikroben einerseits, eine Vernichtung und Auflösung derselben andererseits.

Bedeutung des Bakterienzerfalls.

Zweifellos ist, daß die Mikrobenzerstörung während der Infektion in ganz kolossalem Umfang vor sich geht. Ist sie auch häufig in den ersten Stunden nach erfolgter Einverleibung der pathogenen Keime weniger ausgesprochen, so nimmt sie doch im weiteren Verlaufe immer mehr zu, um im Moment des Todes ihr Maximum zu erreichen. Dabei überwiegt in den späteren Stadien der Infektion die Zahl der zerfallenen Mikroben ganz bedeutend die Anzahl normaler Individuen: Daraus geht aber hervor, daß die zu einem bestimmten Zeitpunkt im infizierten Körper enthaltenen Mengen lebender Mikroorganismen nur einen Differenzwert darstellen, welcher angibt, wie viele von den unzähligen neuentstandenen Mikroben der Zerstörung entgangen sind und welcher daher in gar keinem direkten Verhältnis zur Vermehrungsenergie der letzteren zu stehen braucht. So kann es sich also ereignen, daß trotz unaufhörlicher, angestrengter Vermehrung der Mikroben doch zeitweise nur ganz wenige Keime am Leben gefunden werden, was dann eintreten muß, wenn in der betreffenden Phase der Infektionskrankheit die Vernichtungsvorgänge über die Proliferationsvorgänge der Mikroben das Übergewicht erlangt haben. Dies ist in der Tat nicht selten beim experimentellen Milzbrand der Fall, wo die Tiere eingehen können, ohne daß sich im Blut oder in den Geweben mit Hilfe der üblichen Kulturmethoden mehr als vereinzelte Bazillen nachweisen ließen. Wüßte man nicht, daß trotzdem eine sehr ausgiebige Vermehrung der Anthraxbazillen stattgefunden haben muß, so wäre es ganz rätselhaft, wie diese spärlichen Keime, die doch nicht einmal besonders heftige Gifte zu produzieren scheinen, so schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen und die infizierten Tiere sogar töten konnten.

Da jedoch nach RADZIEWSKYS Untersuchungen das Schwergewicht bei den Infektionsvorgängen vielfach nicht auf die

lebenden, sondern auf die zugrunde gehenden und der Auflösung verfallenden Keime zu legen ist, deren intrazelluläre Giftstoffe hierbei frei werden und zweifellos einer ausgedehnten Resorption unterliegen, so bieten derartige, früher schwer erklärliche Vorkommnisse dem Verständnisse keine besonderen Schwierigkeiten mehr dar. Die Vermehrungsenergie der pathogenen Keime spielt dann aber in dieser Richtung nur eine indirekte Rolle bei dem ganzen Infektionsvorgange, insofern sie nämlich das Material für einen ausgiebigen Mikrobenzerfall liefert. Dieser letztere und nicht die vitale Funktion der Mikroben stellt daher in vielen Fällen die Hauptursache der schweren Krankheitssymptome dar, wenn natürlich gewiß auch die wichtige Rolle der intra vitam sezernierten toxischen Substanzen nicht unterschätzt werden darf.

Gefahren des Bakterienzerfalls.

Ich möchte hier nur noch ein — allerdings der Immunitätslehre angehöriges — Beispiel anführen, das in sehr instruktiver Weise den bedeutenden Einfluß des Bakterienzerfalles auf die Infektionsphänomene zur Anschauung bringt. Menschen, welche die Cholera asiatica überstanden haben, besitzen ein Blutserum, das noch in außerordentlich hohen Verdünnungen imstande ist, Meerschweinchen vor der tödlichen intraperitonealen Infektion mit dem Kochschen Vibrio zu schützen. Diese Schutzkraft ist nun nicht etwa eine antitoxische, sondern beruht, wie Pfeiffer und Wassermann gezeigt haben, einzig und allein auf der Fähigkeit des Serums, die Vibrionen abzutöten und zum Zerfall zu bringen. So vertrugen Tiere, welche nur Bruchteile eines Milligramms von solchem Serum erhalten hatten, die Injektion einer Öse virulenter Cholerakultur fast reaktionslos, während die Kontrolltiere schon nach dem vierten Teil dieser Dosis unter typischem Temperatursturz zugrunde gingen. Steigert man nun aber die Menge der eingespritzten Cholerakultur etwa auf das Drei- bis Fünffache, verwendet man also zur Infektion der Tiere etwa 3—5 Ösen, so genügt selbst das 10000fache derjenigen Serummenge, die zum Schutze gegen eine einzige Öse ausreichend ist, nicht mehr, um das Auftreten schwerer Vergiftungserscheinungen bezw. des Exitus letalis zu verhindern. Ja, der toxische Effekt machte sich sogar in einigen derartigen Versuchen Pfeiffers ganz auffallend früh geltend, so daß bei diesen Tieren bereits 2 Stunden nach der Injektion die Temperatur bis auf 34,5 gesunken war, während bei den Kontrolltieren, die gleich große Mengen Cholerakultur erhalten hatten, aber kein „schützendes" Serum, sich der Temperatursturz erst 4—5 Stunden post infectionem einstellte.

Nach unseren früheren Auseinandersetzungen ist es nicht schwer, sich das außerordentlich überraschende und paradoxe Resultat dieser Versuche Pfeiffers zu erklären. Offenbar vertragen die Meerschweinchen eine gewisse Menge des intrazellulären Choleragiftes,[1]) die etwa durch den Gehalt einer Öse frischer Kultur dargestellt wird. Bringt man den Tieren kleinere Bakterienmengen bei, etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Öse, so werden sich diese sehr rasch vermehren, ohne schwere Erscheinungen hervorzurufen. Parallel mit dieser Vermehrung wird der uns bereits bekannte Vibrionenzerfall einhergehen. Erst von dem Moment an, wo die Menge der aufgelösten Vibrionen so groß geworden ist, daß dieselbe mehr als einer Öse Cholerakultur entspricht, werden

[1]) Bezw. des bei der Bakteriolyse entstehenden „Anaphylatoxins". Siehe Vorlesung XX.

die charakteristischen Intoxikationserscheinungen einsetzen können. Verhindert man nun bei solchen Tieren, die etwa 1/2 Öse Cholerakultur einverleibt erhalten hatten, durch gleichzeitige Applikation des wirksamen Serums von vornherein jede weitere Vermehrung der eingebrachten Keime, so ist klar, daß die Menge der aufgelösten Vibrionen in diesem Falle niemals den Wert einer halben Öse überschreiten kann und daß daher auch die Quantität des frei werdenden intrabakteriellen Giftes unterhalb der tödlichen Dosis bleiben muß — die Tiere mit anderen Worten durch die Schutzwirkung des Serums vor dem Tode bewahrt bleiben.

Anders, wenn den Meerschweinchen größere Kulturmengen von 3—5 Ösen beigebracht werden. Da, wie gesagt, dem Serum keinerlei antitoxische (bezw. antiendotoxische) Wirkungen zukommen, so wird es also in diesem Falle den tödlichen Effekt der freiwerdenden Choleragifte nicht zu verhindern imstande sein. Da aber überdies der normaliter eintretende Vibrionenzerfall durch die Serumeinspritzung ganz außerordentlich gesteigert und beschleunigt wird, so müssen die Intoxikationserscheinungen sogar noch früher hervortreten, als bei den nicht mit Serum behandelten Kontrolltieren, wie dies ja in der Tat auch bei den zitierten Versuchen von Pfeiffer und Wassermann der Fall war.

Schutzwirkung des Bakterienzerfalls.

Aus alledem geht hervor, daß dem anscheinend so zweckmäßigen Vorgange der Bakterienvernichtung und -auflösung, der ja zweifellos auf eine Abwehrreaktion des infizierten Organismus bezogen werden muß, bei den geschilderten Experimenten doch nur eine verhältnismäßig geringe Schutzwirkung zukommen kann, wenn sich an denselben nicht ein zweiter Prozeß unmittelbar anschließt: die Entgiftung und Unschädlichmachung der gelösten Bakteriensubstanzen. Die Auflösung der pathogenen Keime vermag eben nur jene Gefahren zu beseitigen, welche durch ihre Lebensvorgänge bedingt werden. Dagegen ist dieselbe bei dem natürlichen Infektionsmodus, bei welchem nicht, wie bei den geschilderten Experimenten, von vornherein kolossale Bakterienmengen in den Körper gebracht werden, von der größten Bedeutung, indem sie unter günstigen Umständen die weitere Vermehrung der infizierenden Keime unmöglich macht und auf diese Weise eine Anhäufung giftiger Bakterienleiber von Anfang an verhindert.

Bakterienzerfall und Phagozytose.

Die Bakterienauflösung, von der wir bisher immer gesprochen haben, fand ausschließlich in den Säften des Organismus, in der Flüssigkeit der Exsudate statt, die sich bei den Versuchen Radziewskys an der Injektionsstelle der Mikroben angesammelt hatten. Diese Exsudate enthielten nun meist auch Leukozyten in mehr oder weniger beträchtlicher Menge, und manche dieser weißen Blutkörperchen zeigten in ihrem Innern vereinzelte Mikroben, die zum Teil zerstört und offenbar abgestorben waren. Wie Sie wissen, bezeichnet man derartige bazillenhaltige Zellen als Phagozyten oder Freßzellen, da man annehmen muß, daß dieselben durch eine aktive Tätigkeit ihres Protoplasmas, durch eine Aussendung und Wiedereinziehung feiner Pseudopodien korpuskuläre Elemente, darunter auch Mikroorganismen, ihrem Innern einzuverleiben vermögen. Wir werden auf die genaueren Details dieses Vorgangs und auf seine Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Organismus sofort zurückzukommen haben. Hier wollen wir nur einige wenige Tatsachen ganz kurz berühren. Die Zahl der Mikroorganismen, die sich bei Radziewskys Versuchen innerhalb der Phagozyten befanden, war im Vergleich zu der kolossalen Menge von Individuen, die der extrazellu-

lären Auflösung anheimfielen, so verschwindend klein, daß an eine Mitwirkung der Freßzellen bei der Bakterienvernichtung im Verlaufe der tödlichen Infektion gar nicht zu denken war. Auch hier bewährt sich wieder die bereits einmal erwähnte Überlegenheit der Fuchsinfärbung gegenüber der so häufig verwendeten Tinktion mit Methylenblau auf das beste. Hätte man nämlich nur nach den Methylenblaupräparaten geurteilt, so wäre man, wie RADZIEWSKY hervorhebt, zu einer ganz anderen Vorstellung über den Wert und die Bedeutung der Phagozyten gelangt. Man hätte dann bei Versuchen mit Typhus- oder Cholerabakterien innerhalb der Leukozyten runde, aufgeblähte blasse Kugelformen angetroffen, die dem PFEIFFERschen Phänomen entsprechen würden, außerhalb der Leukozyten jedoch fast nur normale, intakte Stäbchen gefunden, so daß man also zu der irrtümlichen Meinung verführt worden wäre, der Mikrobenuntergang geschehe fast ausschließlich innerhalb der Polynukleären, während gerade das Gegenteil davon die Wahrheit ist. Der weitaus größte Teil der Mikroben, der im Verlaufe tödlicher Infektionsvorgänge der Auflösung anheimfällt, geht also nach RADZIEWSKY extrazellulär, in der freien Gewebsflüssigkeit zugrunde.

Andererseits gibt es jedoch gewisse Krankheitsprozesse, bei welchen die Phagozytose eine ganz hervorragende Rolle zu spielen scheint. So hat z. B. KISSKALT bei der Infektion künstlich gesetzter Schnittwunden mit Staphylokokken, Heubazillen, Tuberkelbazillen usw. stets eine ausgiebige Phagozytose beobachtet, derart, daß bereits 8 Stunden nach Beginn des Experimentes kaum mehr freie Mikroorganismen übrig geblieben waren, nach 12 Stunden jedoch alles mit Sicherheit von den Leukozyten aufgenommen war und in deren Innern der Zerstörung anheimfiel. Weiterhin erinnere ich nur an das bekannte Bild, das gonorrhoischer Eiter bei mikroskopischer Betrachtung darbietet und das uns große Mengen von Phagozyten vollgepfropft mit den charakteristischen Gonokokken zeigt, ferner an die meist intrazelluläre Lagerung der Meningokokken, Lepra- und Tuberkelbazillen usf.

Wir werden daher im folgenden diese beiden wichtigen Prozesse, den extrazellulären Zerfall der Mikroben in den Körpersäften und die Phagozytose etwas eingehender zu betrachten haben und wollen mit der Besprechung der letzteren den Anfang machen.

Literatur.

KRAUS und GROSZ, Arch. f. Dermat., 1898.
WATSON CHEYNE, Brit. med. Journ., 1886.
KRUSE und PANSINI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XI.
KRUSE in Flügges „Mikroorganismen".
ZUMPE und v. ÖTTINGEN, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. LXIV.
BESANÇON und GRIFFON, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900.
RADZIEWSKY, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
PFEIFFER und WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XIV, 1893.
KISSKALT, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLV u. XLVII, 1903 u. 1904.

VII. Die Phagozytose.

Die Phagozytose, die Aufnahme geformter Partikelchen durch zellige Elemente, stellt die einfachste und primitivste Form der Ernährung mit festen Stoffen dar und ist daher auch bei den niedersten tierischen Organismen ein außerordentlich verbreiteter und gewöhnlicher Vorgang. So besitzen bekanntlich die Amöben und andere Rhizopoden in hohem Grade die Fähigkeit, Fremdkörper mit ihren beweglichen Protoplasmafortsätzen zu umfließen, in ihr Inneres aufzunehmen und, wenn es deren chemische Natur überhaupt zuläßt, zu verdauen und aufzulösen, wobei, wie es scheint, saure, in Vakuolen abgeschiedene Sekrete eine wichtige Rolle spielen. Auch viele Infusorien, besonders Ciliaten, vermögen feste Nahrung in Form korpuskulärer Elemente aufzunehmen. Die Nahrungsteilchen umgeben sich dabei im Protoplasma dieser Organismen mit durchscheinenden Vakuolen, deren Inhalt, wie mikrochemische Reaktionen ergeben haben, einen deutlich sauren Charakter aufweist und z. B. kleine verfütterte Körnchen von blauem Lackmusfarbstoff nach kürzerer oder längerer Zeit rot zu färben vermag. Bemerkenswert ist dabei, daß neben anderen festen Partikelchen auch nicht selten Bakterien durch diese Protozoen aufgenommen werden und wie die übrigen Nahrungsstoffe der Verdauung unterliegen.

Phagozytose bei Protozoen.

Versuche, die Verdauungsfermente aus den Amöben zu isolieren, haben ergeben, daß diese Zellen ein trypsinartiges Enzym enthalten, das in alkalischer Lösung von großer Wirksamkeit ist, aber auch noch bei leicht saurer Reaktion proteolytische Eigenschaften besitzt; diese sog. Amöbendiastase ist sehr thermolabil, wird bei 58° schon merklich angegriffen, bei 60° jedoch vollkommen zerstört. Erwähnenswert ist, daß dieselbe auch abgetötete Bakterienleiber aufzulösen vermag, lebenden Kolibazillen gegenüber jedoch vollkommen versagte. Andere Fermente, speziell Invertase, welche Rohrzucker spaltet, und Lipase, welche Fette verseift, fanden sich in den Amöbenextrakten nicht vor.

Phagozytose bei Metazoen.

Auch bei den Metazoen spielt die intrazelluläre Verdauung eine außerordentlich große Rolle. METSCHNIKOFF, der die Phagozytose mit außerordentlichem Aufwand an Geist, Gelehrsamkeit und Energie durch das ganze Tierreich hindurch verfolgt hat, konnte feststellen, daß bei den allerniedersten Formen von Metazoen, bei denen die Zelldifferenzierung noch nicht sehr weit vorgeschritten ist, noch alle zelligen Elemente die Fähigkeit der Aufnahme geformter Teilchen besitzen. Bei den etwas höher entwickelten Tieren verliert zunächst das Ektoderm die Gabe der intrazellulären Verdauung, während die dem Entoderm angehörigen Darmepithelien der niederen Wirbellosen, Spongien, Cölenteraten, Turbellarien und gewisser Mollusken noch ausgedehnter Phagozytose fähig sind. Auch der Amphioxus lanceolatus vermag noch mit seinen

Darmepithelien korpuskuläre Elemente aufzunehmen. Je höher wir jedoch in der Entwicklungsreihe des Tierreiches aufwärts steigen, desto mehr verlieren auch die genannten entodermalen Zellen, die Abkömmlinge des inneren Keimblattes oder des Darmdrüsenblattes, die Fähigkeit der intrazellulären Digestion und desto deutlicher tritt jener andere Verdauungsmodus zutage, der durch die Sekretion fermenthaltiger Säfte in den Darmtrakt charakterisiert ist und zur extrazellulären Auflösung der festen Nahrungspartikelchen führt. So findet man unter den Gastropoden noch Arten, bei welchen beide Formen der Verdauung im Darmkanal nebeneinander vorkommen, während bereits bei den Nacktschnecken und Weinbergschnecken der phagozytäre Verdauungsakt ganz verloren gegangen ist und die Spaltung der Nahrungsstoffe nur noch extrazellulär durch die Darmsekrete erfolgt.

Im Gegensatz zu den Abkömmlingen des Ektoderms und Entoderms, welche im Verlaufe ihrer fortschreitenden funktionellen und morphologischen Differenzierung die ursprünglich allen Zellen zukommende Fähigkeit der Phagozytose vollkommen eingebüßt haben, hat sich bekanntlich das Mesoderm auch bei den höchstorganisierten Tieren auf einer viel niedrigeren Stufe der Entwicklung und Spezifizierung erhalten, und dementsprechend sehen wir denn auch, daß es gerade diese Elemente sind, welche sich den Verdauungstypus ihrer Urahnen, der Amöben, bewahrt haben.

Die Phagozyten der Säugetiere, die uns ja hier fast ausschließlich interessieren, sind daher, mit wenigen unbedeutenden Ausnahmen, alle mesodermalen Ursprungs.

Einteilung der Phagozyten.

Man kann diese, dem mittleren Keimblatt entstammenden Elemente nun in zwei große Gruppen einteilen: in bewegliche oder wandernde und in fixe Phagozyten. Zu den letzteren gehören unter anderem die Gefäßendothelien der Blut- und Lymphbahnen, zu den ersteren, den beweglichen Phagozyten, zählen die weißen Blutkörperchen des Blutes, der Lymphe, des Eiters usw. Einen natürlichen Übergang zwischen diesen beiden Gruppen vermittelt jene dritte Kategorie von Freßzellen, welche in den großen lymphoiden Organen, in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark in ungeheurer Zahl angehäuft sind, wo sie fortwährend neugebildet und in das Blut befördert werden. Hiermit ändern dieselben gewissermaßen ihren Charakter und verwandeln sich aus fixen in bewegliche Phagozyten.

Unter den Leukozyten des Blutes hat man bekanntlich wieder eine Reihe von Formen unterschieden, welche ich Ihnen hier nur kurz ins Gedächtnis zurückrufen möchte:

1. Die Lymphozyten, kleine rundliche Zellen etwa von der Größe der roten Blutkörperchen, mit einem runden, fast die ganze Zelle ausfüllenden, sehr chromatinreichen Kerne und einer ganz schmalen Randzone von Protoplasma. Die Lymphozyten sind im Gegensatz zu den anderen Leukozytenformen unbeweglich und keiner amöboiden Gestaltveränderung fähig.
2. Die mononukleären Leukozyten, auch Monokaryozyten genannt, große Elemente mit exzentrisch gelagertem bläschenförmigen chromatinarmen Kern und mächtig entwickeltem Protoplasma.
3. Die polynukleären oder, besser gesagt, polymorphkernigen Leukozyten, charakterisiert durch ihren vielfach gelappten, un-

regelmäßig geformten, chromatinreichen Kern; es sind dies diejenigen Elemente, welche in erster Linie bei der Diapedese und Eiterbildung beteiligt erscheinen.

Wie Sie wissen, enthalten diese verschiedenen Arten weißer Blutkörperchen in ihrem Zellprotoplasma mannigfache Granula, die EHRLICH nach ihrem Verhalten zu gewissen Anilinfarbstoffen als eosinophile, indulinophile, basophile und neutrophile unterschieden hat. Auch ihrem Entstehungsort nach lassen sich die genannten Leukozytentypen voneinander trennen, indem sich Lymphozyten und Mononukleäre in der Milz und in den Lymphdrüsen, die polymorphkernigen Zellen hingegen im Knochenmark entwickeln.

Bemerkt muß übrigens noch werden, daß METSCHNIKOFF die letzteren, also die Polynukleären, mit Vorliebe als Mikrophagen bezeichnet und ihnen die großen Lymphozyten, die mononukleären sowie die Riesenzellen als Makrophagen gegenüberstellt.

Motilität und Sensibilität der Phagozyten. Als physiologische Eigenschaften müssen den Phagozyten neben ihrer Fähigkeit, Pseudopodien auszuschicken und wieder einzuziehen, also neben ihrer Motilität auch sensible Fähigkeiten zugeschrieben werden. MASSART und BORDET haben an Leukozyten Beobachtungen gemacht, welche für die Existenz einer taktilen Sensibilität bei denselben zu sprechen scheinen; sichergestellt ist jedoch seit langem deren **Chemotaxis.** Empfänglichkeit für chemische Reize, die in der sogenannten Chemotaxis zum deutlichsten Ausdruck gelangt. Neben den beiden vorgenannten französischen Autoren haben besonders LEBER, BUCHNER und andere Forscher eingehende Versuche über dieses biologisch so außerordentlich wichtige Phänomen angestellt und mit Hilfe der bereits einmal erwähnten PFEFFERschen Kapillarröhrchenmethode eine große Reihe von chemischen Substanzen auf ihre chemotaktischen Wirkungen hin untersucht. Manche von ihnen, wie z. B. gewisse bakterielle Produkte, Extrakte von Staphylokokkenkulturen usf. vermochten die Leukozyten bis in die Glasröhrchen hineinzulocken, die sich demgemäß mit einem leukozytären Pfropfe anfüllten. Dem üblichen Sprachgebrauche nach bezeichnet man dieses Phänomen als positive Chemotaxis. Andere Substanzen verhielten sich demgegenüber chemotaktisch vollkommen indifferent, während eine dritte Gruppe von Stoffen sogar abstoßend auf die Leukozyten zu wirken schien, also negative Chemotaxis hervorrief. Im übrigen ist natürlicherweise der chemotaktische Effekt einer Substanz wesentlich von ihrer Konzentration abhängig, derart, daß — wie dies ja auch bei anderen Gift- und Reizwirkungen oft der Fall ist — verdünnte Lösungen gerade das entgegengesetzte Resultat hervorrufen können wie konzentrierte, und daß sich die Richtung der Chemotaxis mit steigender Konzentration oft völlig umkehrt.

Chemotaxis bei pathologischen Vorgängen. Wie allgemein bekannt, ist man geneigt, den Vorgängen des Chemotropismus und der Chemotaxis eine große Bedeutung bei einer Reihe von pathologischen Prozessen zu vindizieren, die sich an bakterielle Infektionen anzuschließen pflegen. Kommt es an irgend einer Körperstelle zur Ansiedelung pathogener Mikroorganismen, die entweder durch ihre Stoffwechseltätigkeit oder durch ihren Zerfall positiv chemotaktisch wirkende Stoffe in Freiheit setzen, so folgen der herrschenden Lehre nach die im Blute zirkulierenden mobilen weißen Blutkörperchen dem durch diese Stoffe gesetzten Reize und treten durch die Wandungen der Kapillargefäße hindurch in die Gewebe aus, um sich am Orte

der Bakterienentwicklung anzusammeln und zur Bildung eines eitrigen Exsudates Veranlassung zu geben.

Ein sehr geeignetes Objekt zum Studium derartiger lokaler Leukozytenanhäufungen bietet die Peritonealhöhle des Meerschweinchens dar, wenn man in dieselbe verschiedenartige mehr oder weniger reizend wirkende Substanzen, Peptonlösungen, Bouillon, Salzlösungen und dergleichen einspritzt. Bald nach der Injektion beobachtet man wichtige Veränderungen an der peritonealen Lymphe, die man mit Hilfe von feinen, durch die Bauchwand hindurchgestoßenen Kapillarröhrchen gewinnt. Während die Lymphe im normalen Zustand reich an weißen Blutkörperchen ist, verschwinden dieselben bald nach der Injektion fast vollständig aus der vollkommen klar aussehenden Flüssigkeit: nur hie und da findet man einige anscheinend normale Lymphozyten und klumpig zusammengeballte, unbewegliche Mikrophagen und Makrophagen.

Chemotaxis im Meerschweinchenperitoneum.

Diese Veränderungen haben, abgesehen von der durch die Flüssigkeitszufuhr bedingten Verdünnung des Peritonealinhaltes, eine doppelte Ursache. Einmal kommt es nämlich infolge der schädigenden Wirkung der eingespritzten Substanzen zu einem Zerfall der weißen Blutkörperchen, zu einer Phagolyse, wie METSCHNIKOFF diese Erscheinung bezeichnet; andererseits aber häufen sich, wie PIERALLINI nachgewiesen hat, die früher gleichmäßig in der Lymphe verteilten Leukozyten in großer Menge in den Serosafalten an, wo sie unbeweglich liegen bleiben, um erst nach längerer Zeit ihre vollkommene Motilität wieder zu erlangen. Nach PIERALLINIS Auffassung handelt es sich hierbei um eine negative Chemotaxis. Durch die vereinte Wirkung dieser beiden Faktoren, durch die Phagolyse einerseits, die negative Chemotaxis andererseits, erklärt sich also die auffallende Zellarmut des peritonealen Exsudates unmittelbar nach der erfolgten Einspritzung. Dieser Zustand hält etwa eine Stunde oder auch noch länger an, dann ändert sich das Bild ganz wesentlich.

Phagolyse.

Es treten nämlich allmählich wieder Leukozyten in der Peritonealflüssigkeit auf, welche zum Teil aus den zu Klumpen verbackenen Häufchen stammen, die sich auf der Serosa niedergeschlagen hatten und sich jetzt wieder zu beweglichen Einzelindividuen auflösen; — zum Teil stammen dieselben jedoch auch aus dem Blute und sind durch die hyperämischen Gefäße des Bauchfells per diapedesin durchgewandert, so daß sich also die ursprünglich negative in eine positve Chemotaxis verwandelt hat. Ihr Maximum erreicht diese lokale Leukozytenansammlung etwa nach 20 Stunden, dann nimmt sie wieder langsam ab, um nach etwa drei Tagen wieder vollkommen normalen Verhältnissen Platz zu machen.

Wiederholt man die Injektion der reizenden Substanzen zu einer Zeit, wo sich die lokale Leukozytose auf ihrem Höhepunkt befindet, wo also die negative Chemotaxis bereits in ihr Gegenteil umgeschlagen ist, so bleibt die Leukopenie, die Verminderung der weißen Blutkörperchen im Peritonealinhalt, vollkommen aus — die Zellen haben sich offenbar an die Schädigungen, welche von den eingebrachten chemischen Stoffen herrühren, vollkommen gewöhnt und reagieren auf sie weder mit Zerfall und Auflösung (also mit Phagolyse) noch mit negativer Chemotaxis.

Bringt man die chemotaktisch wirkenden Substanzen nicht an eine Stelle des Organismus, wo sie einige Zeit liegen bleiben, sondern direkt in die Blutbahn, wie dies ROEMER, KANTHACK und andere Forscher

Chemotaxis in der Blutbahn.

getan haben, so beobachtet man im Blute ganz dieselben Veränderungen, die wir eben bei dem Peritonealinhalt beschrieben haben. Zuerst kommt es auch hier zu einer mehr oder minder lange andauernden Verminderung der Leukozytenzahl, zu einer Hypoleukozytose, der dann eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, eine Hyperleukozytose, auf dem Fuße folgt. Der Höhepunkt der letzteren wurde etwa 9 Stunden nach der Einspritzung erreicht, ihre Dauer betrug 48 bis 72 Stunden.

Wie allbekannt, gehen auch die meisten fieberhaften Infektionskrankheiten beim Menschen, Pneumonie, Pocken, Erysipel, Diphtherie, Meningitis, Eiterungen usf. mit Vermehrung der Leukozyten im Blute einher. Daß bei diesen Krankheiten ein prodromales Stadium der Leukopenie nicht zur Beobachtung kommt, hat seinen Grund wohl nur in der langsamen Produktion und Resorption der bakteriellen Giftstoffe, die nicht, wie bei den verhältnismäßig rohen Laboratoriumsversuchen, die Blutbahn mit einem Male überschwemmen, sondern sich ganz allmählich in den Kreislauf einschleichen, so daß die Leukozyten von Anfang an Zeit finden, sich an dieselben zu gewöhnen.

Einige andere Erkrankungen, wie Typhus abdominalis, Masern, Sepsis, zeigen im Gegensatz zu den früher aufgezählten regelmäßig eine mehr oder minder ausgesprochene Leukopenie, die ja bekanntlich auch diagnostische Verwertung findet.

Wie die Schwankungen des Zellgehaltes der Peritoneallymphe, so faßt man auch diejenigen des Blutes als Ausdruck einer positiven oder negativen Chemotaxis auf und stellt sich vor, daß die Leukozyten im ersteren Falle aus den blutbildenden Organen in das Blut gelockt, beziehungsweise ausgeschwemmt würden, während sie im Falle negativer Chemotaxis in den Kapillaren dieser oder anderer Organe ihre Zuflucht fänden, wo sie durch die verlangsamte Zirkulation vor der Berührung mit den schädigenden Substanzen möglichst geschützt wären. Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, sieht man also in dem Phänomen der Leukozytose bezw. Leukopenie nur den Effekt einer ungleichmäßigen Verteilung der Leukozyten im Körper. Ob nebenbei aber auch eine absolute Vermehrung oder Verminderung der weißen Blutzellen stattfindet, ist noch eine strittige Frage, die übrigens für uns hier von keinem weiteren Interesse sein kann, weshalb wir auf dieselbe nicht näher eingehen wollen. Ebenso würde es uns zu weit von unserem Thema abführen, wollten wir die verschiedenen morphologischen Charaktere der Leukozytose bei den diversen Infektionskrankheiten hier näher besprechen. Wir wollen nur kurz darauf hinweisen, daß EHRLICH und LAZARUS zwei Grundtypen derselben unterscheiden und als aktive und passive Leukozytose charakterisieren, je nachdem an derselben Elemente beteiligt sind, welche der Eigenbewegung fähig sind oder nicht. Nur im ersteren Falle kann natürlich eine aktive Einwanderung in das Blut auf Grund chemotaktischer Reize erfolgen. Unbewegliche Blutzellen hingegen, wie die Lymphozyten, können nur durch mechanische Kräfte, passiv, in die Blutbahn eingeschwemmt werden.

Aktive und passive Leukozytose.

Nach dieser kleinen Abschweifung, die uns mit den Lokomotionserscheinungen der Leukozyten als der Vorbedingung jeder phagozytären Wirkung bekannt machte, wollen wir nunmehr wieder zur Phagozytose selbst zurückkehren und ihre Bedeutung im Haushalt des höheren tierischen Organismus abzuwägen versuchen.

Einfluß des Milieus auf die Phagozytose.

Wie die Lokomotionsfähigkeit der Leukozyten, so ist natürlich auch ihre Freßtätigkeit geformten Elementen gegenüber in

hohem Grade von den Eigenschaften des umgebenden Mediums abhängig. Isoliert man die weißen Blutzellen aus den Körperflüssigkeiten, in denen sie enthalten waren und bringt sie in physiologische (0,9%ige) Kochsalzlösung, so bleibt allerdings ihr phagozytäres Vermögen, wie Hamburger und Hekma gefunden haben, unverändert. Schon durch geringen Wasserzusatz (von ca. 50%) jedoch erfährt dasselbe eine sehr wesentliche Abnahme, um bei einem Zusatz von 140 bis 200% Wasser vollkommen aufgehoben zu werden. Ebenso schädlich wie die Verdünnung des umgebenden Mediums erwies sich eine Steigerung der osmotischen Konzentration, indem schon ein Zusatz von 0,5% NaCl zu den in Serum aufgeschwemmten Leukozyten ihre phagozytäre Tätigkeit auf Null herabsetzte. Beide Schädigungen sind allerdings durch Wiederherstellung der Isotonie wenigstens zum Teil wieder aufzuheben. Schließlich werden die Phagozyten in ihrer Freßtätigkeit gelähmt durch Vermehrung oder Verminderung der im Serum enthaltenen OH-Ionen, d. h. also durch Änderung des Alkaleszenzgrades, durch Fluor-, Zitronensäure- und schwefligsaure Ionen, erfahren dagegen eine nicht unbeträchtliche Steigerung dieser Funktion durch Zusatz minimaler Mengen von Kalziumionen (0,005% $CaCl_2$), eine Tatsache, die, wie Hamburger und Hekma hervorheben, eine interessante Analogie in dem fördernden Einfluß dieser Ionen auf die Herztätigkeit besitzt.

Phagozytose und Resorption.

Wir haben bereits gesehen, daß bei den niedersten Tierformen die Phagozytose zweifellos im Dienste der Ernährungsfunktionen steht, ja vielfach die einzige Möglichkeit darstellt, wie feste Körperchen aufgenommen und verdaut werden können. Auch bei den höheren Tieren besitzen die Phagozyten nun in exquisitem Maße den Charakter von Resorptionszellen. Überall, wo Gewebe zugrunde gehen, eingeschmolzen und resorbiert werden, erscheinen diese Zellen, um sich mit den Zerfallsprodukten zu beladen; bei der Metamorphose der Insektenlarven, bei der Rückbildung des Schwanzes der Kaulquappen, bei der Einschmelzung des kartilaginösen Knochens und bei vielen anderen physiologischen und pathologischen Prozessen scheinen dieselben eine hervorragende Rolle zu spielen; nicht selten findet man auch Phagozyten, welche rote Blutkörperchen oder deren Degenerationsprodukte, ja selbst kleinere Leukozyten eingeschlossen haben und offenbar in ihrem Innern ebenso verdauen und auflösen wie andere Gewebspartikelchen.

Aufnahme artfremder Zellen.

Mehr als diese phagozytäre Resorption körpereigener Substanzen und Gewebsbestandteile interessiert uns jedoch hier der Vorgang der Aufnahme und Verdauung fremden Zellmaterials, das z. B. in die Bauchhöhle von Versuchstieren eingebracht wurde. Nach einer intraperitonealen Injektion von Gänseblut hat nun Metschnikoff beim Meerschweinchen folgende Beobachtungen machen können. Zunächst tritt, wie wir dies bereits früher geschildert haben, ein kurzes, vorübergehendes Stadium der Leukopenie oder Phagolyse auf. Nachdem dieses überwunden ist, beginnen die Leukozyten immer reichlicher in der Peritonealflüssigkeit zu erscheinen, und zwar fallen neben den gewöhnlichen Mikrophagen besonders große Mengen von Makrophagen auf. Etwa 2—3 Stunden nach der Blutinjektion beginnen die letzteren feine Protoplasmafortsätze auszustrecken und mit ihnen die Wand der roten Blutkörperchen zu berühren; Makrophagen und Erythrozyten verbacken hierbei zu größeren Klumpen, derart, daß oft ein Leukozyt von einer ganzen Reihe roter Blutzellen wie von einem Kranze umgeben ist.

Damit ist der Anfang für die Aufnahme der Erythrozyten durch die Makrophagen gegeben. Bald findet man dann eine größere Zahl der kernhaltigen roten Gänseblutkörperchen innerhalb von Leukozyten gelegen, wobei einzelne besonders große Makrophagen bis zu 20 Erythrozyten verschlingen können. Die aufgefressenen Blutzellen erscheinen zunächst äußerlich vollkommen normal. Setzt man jedoch einen Tropfen Neutralrotlösung zu einem Exsudattröpfchen hinzu, so erkennt man, daß die intrazellulär gelegenen Erythrozyten doch bereits eine Veränderung erlitten haben müssen. Ihre Kerne färben sich nämlich sehr schön mit Neutralrot, während die der extrazellulären Blutkörperchen vollkommen ungefärbt bleiben, auch wenn die letzteren bereits in den Bereich der Pseudopodien gelangt sind, welche von den Makrophagen zum Erythrozytenfang ausgeschickt werden. Allmählich erfahren die aufgenommenen Blutzellen dann noch weitere Veränderungen. Das Hämoglobin tritt aus ihnen aus und diffundiert in die Makrophagen, das Zelloprotoplasma wird ziemlich rasch verdaut und aufgelöst und nur der resistentere Zellkern hält sich noch lange — bis wochenlang — in den Leukozyten, wobei er allerdings in immer kleinere Fragmente zerfällt und schließlich in einen kaum mehr agnoszierbaren Detritus übergeht. Diese letzten Stadien des Auflösungsprozesses findet man allerdings gewöhnlich nicht mehr im Peritonealinhalte vor, sondern in den Mesenterialdrüsen, in der Leber und Milz, wohin sich die blutkörperchenhaltigen Makrophagen begeben, um daselbst ihre Verdauung zu vollenden.

Aufnahme fremder Erythrozyten.

Ähnlich verlaufen die Resorptionsvorgänge, wenn andere fremde Zellarten in das Peritoneum der Versuchstiere eingebracht werden. Besonders eignen sich zum Studium dieser Verhältnisse die Spermatozoen von verschiedenen Säugetieren, so vom Stier, Kaninchen, Meerschweinchen usw. Auch in diesem Falle werden die oft noch lebhaft beweglichen Spermatozoen hauptsächlich von den Makrophagen aufgenommen, während sich die Mikrophagen bei weitem weniger an der Phagozytose beteiligen. Die Verdauungsvorgänge, welchen die aufgefressenen Spermatozoen unterliegen, machen sich zuerst an ihrem Schwanzteil bemerkbar, später verfällt auch der Kopf und das Mittelstück der Samentierchen der Auflösung.

Aufnahme von Spermatozoen.

Wie aus alledem hervorgeht, zeigen also die Phagozyten in ganz hervorragendem Maße den Charakter von Resorptionszellen, die abgestorbene oder biologisch minderwertig gewordene Zellen des eigenen Organismus oder fremde Gewebsbestandteile aufnehmen, verdauen und weiter transportieren. Es ist daher ganz selbstverständlich und eigentlich a priori zu erwarten, daß sich ihre phagozytäre Tätigkeit nicht auf Gewebselemente tierischer Herkunft beschränkt, sondern sich auch auf pflanzliche Gebilde, speziell auf die Bakterien erstreckt, und in der Tat sind die Bilder der bakterienhaltigen Leukozyten schon seit langer Zeit, man kann sagen, seit Beginn der bakteriologischen Ära, allbekannt. R. Koch hatte in seiner klassischen Arbeit über den Milzbrand mitgeteilt, daß Milzbrandbazillen, die in den dorsalen Lymphsack von Fröschen eingespritzt werden, sich nach einiger Zeit innerhalb von Rundzellen befinden und seither hat sich eine große Zahl von Forschern, an ihrer Spitze Metschnikoff und seine Schüler, mit der Phagozytose der Bakterien eingehend beschäftigt und eine Fülle von wichtigen Tatsachen zutage gefördert, welche wir hier nur in ihren Grundzügen darlegen können.

Aufnahme von Bakterien.

Während, wie wir früher gesehen haben, bei der Aufnahme der tierischen Gewebselemente vorwiegend die Makrophagen beteiligt sind und die Mikrophagen mehr in den Hintergrund treten, ist das Verhältnis bei den Bakterien meist gerade das umgekehrte. Hier sind es besonders die Mikrophagen, speziell die polynukleären Leukozyten, welche vor allen anderen mit der Einverleibung und Verdauung der Mikroorganismen beschäftigt sind. Nur bei einzelnen chronischen Infektionsprozessen tuberkulöser und aktinomykotischer Natur spielen die Makrophagen eine dominierende Rolle. Das Schicksal der ins Zellinnere aufgenommenen Bakterien ist dabei ein ganz ähnliches, wie wir es bei den aufgefressenen Blutkörperchen oder bei den Spermatozoen beschrieben haben. Besondere Aufschlüsse über die intrazellulären Vorgänge liefert hier wieder die Anwendung des EHRLICHschen Neutralrots, das in 1proz. Lösung die lebenden und freien Bakterien vollkommen farblos läßt, während es die von den Phagozyten aufgenommenen deutlich rotbraun tingiert. Diese Rotfärbung der intrazellulär gelegenen Bazillen hält jedoch nur solange an, als die Phagozyten am Leben sind: sterben dieselben ab, so kommt es allmählich wieder zu einer Entfärbung der Bazillen, und benutzt man von vornherein zur Untersuchung Exsudate, in welchen die Leukozyten getötet sind, so färben sich überhaupt weder die intrazellulären noch die freien Mikroorganismen mit dem Neutralrot. METSCHNIKOFF, der diese von PLATO in Breslau herrührenden Beobachtungen bestätigen konnte, ist der Ansicht, daß die intrazelluläre Rotfärbung der Bakterien mit dem Auftreten saurer Reaktion in den digestiven Vakuolen der Phagozyten zusammenhängt und nimmt an, daß mit dem Tode der letzteren eine Vermischung der sauren Vakuolensäfte mit dem alkalischen Protoplasma stattfinde, wodurch die saure Reaktion verschwinde und Entfärbung der Bazillen und Bazillentrümmer eintrete. Die Phagozytenverdauung geht also nach METSCHNIKOFF meist in einem schwachsauren Medium vor sich. Während die Bakterien unmittelbar nach ihrer Aufnahme noch normale Formen aufweisen, erscheinen sie später wie angefressen und angenagt und zerfallen vielfach in Körnchen, die, im Gegensatz zu den normalen Individuen, eosinophil sind und sich mit Methylenblau färben. Auch ganz gebliebene Bazillen werden nicht selten in Eosin-Methylenblaupräparaten bezw. Grampräparaten rotgefärbt angetroffen, haben also eine tiefgreifende Veränderung erfahren, welche wohl als Vorstadium ihrer Auflösung aufgefaßt werden muß. Wie GRUBER hervorhebt, kann diese intrazelluläre Bakterienauflösung z. B. bei der Phagozytose abgeschwächter oder kapselloser Milzbrandbazillen so schnell vor sich gehen, daß die Phagozyten oft schon nach wenigen Minuten ganz durchsetzt von rundlichen Saftvakuolen erscheinen, die nur da und dort noch Reste von Bakterien enthalten.

Intrazelluläre Verdauung der Bakterien.

Viel wichtiger als diese immerhin nicht ganz uninteressanten Details der intrazellulären Vorgänge bei der Bakterienauflösung ist jedoch für uns die lange Zeit strittig gewesene Frage, ob die Phagozyten imstande sind, lebende Bakterien im vollvirulenten Zustande aufzunehmen oder ob sich ihre phagozytäre Tätigkeit lediglich auf abgestorbene, durch die Körperflüssigkeiten bereits abgetötete Mikroorganismen beschränkt. Da METSCHNIKOFF im Gegensatz zu den meisten deutschen Forschern in den Phagozyten die hauptsächlichste Waffe des Organismus gegenüber den Bakterien und anderen Krankheitserregern sieht, so war es für ihn von größter

Aufnahme lebender Bakterien.

Wichtigkeit, den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat lebende Mikroorganismen in die Phagozyten einzudringen vermögen, und er hat daher große Mühe auf die Feststellung dieser für seine Theorie fundamentalen Tatsache verwendet. MESNIL hat unter seiner Leitung die Immunität gewisser Süßwasserfische gegenüber den Milzbrandbazillen studiert und gefunden, daß zu einem gewissen Zeitpunkt, wo bereits alle Bazillen von den Phagozyten aufgenommen sind, dennoch das betreffende, aus dem Peritoneum stammende Exsudat noch seine vollen infektiösen Eigenschaften besitzt und imstande ist, Meerschweinchen an allgemeiner Milzbrandinfektion sterben zu lassen. Ebenso kann man aus solchen, angeblich nur noch intrazellulär gelagerte Anthraxbazillen enthaltenden Exsudaten auf geeigneten Nährsubstraten noch üppige Milzbrandkulturen erzielen, und zwar bis zu neun Tagen nach der Infektion der Versuchstiere, so daß es also wohl keinem Zweifel unterliegen kann, daß wirklich lebende und virulente Keime in die Phagozyten gelangen. In analoger Weise hat TRAPEZNIKOFF gefunden, daß die weißen Blutkörperchen des Frosches Milzbrandbazillen und Sporen im lebenden Zustande auffressen, wobei die ersteren bald der Auflösung verfallen, während die Sporen noch lange Zeit keimfähig bleiben. Entnimmt man z. B. einem Frosche, der vor längerer Zeit sporenhaltige Milzbrandbazillen injiziert erhalten hat, etwas Lymphe aus dem dorsalen Lymphsack, so kann man die Sporen auf geeigneten Nährböden auskeimen und sich zu vollständig normalen Anthraxkolonien entwickeln sehen. Noch demonstrativer sind jedoch die Versuche, die METSCHNIKOFF mit der SACHAROFFschen Spirille angestellt hat, einem Mikroorganismus, der bei Gänsen eine septikämieähnliche Erkrankung hervorruft und äußerlich eine große Ähnlichkeit mit der Rekurrensspirille besitzt. Man kann nämlich, wenn man spirillenhaltiges Gänsenblut in die Bauchhöhle des Meerschweinchens einbringt, die Phagozytose an einem Tröpfchen des Exsudates direkt unter dem Mikroskop beobachten und sehen, wie die Spirillen von den Pseudopodien der Leukozyten — hier sind es die Makrophagen — ergriffen werden. Dabei machen die Mikroorganismen nach der Schilderung METSCHNIKOFFS äußerst heftige Bewegungen, als ob sie der Verfolgung der Phagozyten entgehen wollten. Ja selbst, wenn ein Teil der Spirillen bereits von dem Protoplasma der amöboiden Blutzellen umflossen ist, soll sich der freie Teil derselben noch lebhaft weiterbewegen, und diese Bewegungen sollen erst dann zur Ruhe kommen, wenn das ganze Spirillum in dem Phagozyten liegt. Bei Versuchen mit Bacterium coli und typhi hat man die Bazillen sogar innerhalb der Phagozyten, in den Ernährungsvakuolen, noch deutliche aktive Bewegungen ausführen gesehen.

Abtötung der Bakterien in Phagozyten.

Nach alledem scheint also die Frage der intravitalen Aufnahme der Bakterien durch die Phagozyten zweifellos im Sinne METSCHNIKOFFS entschieden zu sein. Damit ist jedoch natürlicherweise durchaus nicht gesagt, daß alle Mikroben im lebenden Zustand von den Freßzellen inkorporiert werden. Es ist vielmehr sicher, daß ein großer Teil derselben bereits extrazellulär geschädigt, getötet, ja bereits in Granula zerfallen sein kann, ehe er in die Phagozyten gelangt. Dazu kommt noch, daß es als zum mindesten sehr zweifelhaft bezeichnet werden muß, ob die von den Phagozyten im lebenden Zustand aufgenommenen Bakterien wirklich innerhalb der Zellen abgetötet werden, eine Frage, die sich uns bereits bei der Erwähnung der früher mitgeteilten Experimente der METSCHNI-

KOFFschen Schule aufdrängen mußte, und die von manchen Forschern, wie von BAUMGARTEN, auf Grund neuerer Experimente sogar strikte verneint wird, während andere Autoren, wie WEREITZKI sich etwas vorsichtiger äußern und eine Vernichtung von Bakterien durch Phagozyten in vitro derzeit für unerwiesen erklären, die Möglichkeit einer intrazellulären Abtötung im Tierkörper aber zugeben. Jedenfalls ist sicher, daß es trotz möglichst gering bemessener Bakterienaussaat und trotz aller möglichen Modifikationen der Methodik fast niemals gelungen ist, durch Phagozytose im Reagenzglas eine vollkommene Vernichtung der ausgesäten Keime zu erzielen, während dies, wie wir noch sehen werden, bei Anwendung selbst nur schwach bakterizider Sera leicht zu erreichen ist.

Zerstörung der Phagozyten durch die Bakterien.

Aber, wenn man auch diesen bakteriziden Reagenzglasversuchen geringere Bedeutung zuzuschreiben geneigt sein sollte und die Abtötung der Bakterien durch die Phagozyten auf Grund der mikroskopischen Befunde von intrazellulärem Bakterienzerfall für bewiesen erachtet, kann nicht geleugnet werden, daß sich die von den Phagozyten aufgenommenen Keime sogar unter Umständen in ihrem Innern lebhaft vermehren können und sie dann schließlich zu Grunde richten. So ist ja allgemein bekannt, daß die Phagozytose der Tuberkelbazillen durch Riesenzellen meist zum Untergang der letzteren und nicht zur Auflösung der Bakterien führt. In solchen Fällen können die Phagozyten den durch die bakteriziden Körpersäfte bedrohten Bakterien geradezu eine schützende Zufluchtsstätte darbieten und durch ihre Wanderungen sogar der Metastasenbildung Vorschub leisten. Man hat übrigens allen Grund zu der Annahme, daß sich die verschiedenen Bakterienarten in dieser Beziehung sehr wesentlich von einander unterscheiden und daß speziell Tuberkelbazillen, Leprabazillen und Staphylokokken der intrazellulären Vernichtung ganz besonders großen Widerstand entgegenzusetzen vermögen.

Ob daher der Phagozytose ein ausschlaggebender Einfluß auf den günstigen Verlauf einer Infektionskrankheit zuzuschreiben ist, läßt sich auf Grund der Beobachtungen METSCHNIKOFFS und seiner Schüler nicht einwandfrei entscheiden. Dazu gehört vielmehr der Nachweis, daß einerseits die Phagozytose wirklich quantitativ über die anderen Arten der Bakterienvernichtung, die dem infizierten Organismus zur Verfügung stehen, überwiegt, und daß sich andererseits ein unbedingter Parallelismus zwischen der Ausdehnung der phagozytären Vorgänge und dem Verlauf der Krankheit konstatieren läßt. Die erste dieser beiden Thesen wird, wie wir bereits gesehen haben, energisch von den deutschen Immunitätsforschern bekämpft, und wir haben in einer unserer früheren Besprechungen eine aus dem PFEIFFERschen Institut hervorgegangene Arbeit von RADZIEWSKY näher kennen gelernt, welche gerade das Überwiegen der extrazellulären Bakterienauflösung über die intrazelluläre, innerhalb der Phagozyten sich abspielende, mit besonderer Energie betont.

Phagozytose und Krankheitsverlauf.

Hingegen hat METSCHNIKOFF im Verein mit seinen Schülern für den Parallelismus zwischen Phagozytose und Krankheitsverlauf ein ungeheures Tatsachenmaterial zusammengebracht, dem auch in Deutschland die Anerkennung nicht versagt werden konnte. Selbst KRUSE, der sonst METSCHNIKOFFS Anschauungen durchaus nicht teilt, konnte nicht umhin, in FLÜGGES Handbuch der Mikroorganismen zu betonen, „daß es feststeht, daß der Prozeß der Phagozytose außerordentlich weit verbreitet ist und gerade da regelmäßig sich einstellt,

wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt, d. h. im relativ unempfindlichen Tier und bei relativ schwachem Virus, während er zu fehlen oder zurückzutreten pflegt bei raschem, siegreichem Verlauf der Infektion".

Es sei gestattet, diese wichtige Tatsache durch einige Beispiele zu beleuchten.

Einfluß der Virulenz auf die Phagozytose.

Wenn man bei einem Kaninchen unter die Haut des einen Ohres abgeschwächte Milzbrandbazillen, ein sog. Milzbrandvakzin, injiziert, unter die Haut des anderen Ohres dieselbe Dosis virulenter Milzbrandbazillen, so ist die lokale Reaktion, die sich auf beiden Seiten einstellt, sehr auffallend verschieden. In dem mit Vakzin infizierten Ohr kommt es zu einem zirkumskripten eiterigen Exsudat mit massenhafter Phagozytose. Am anderen Ohre hingegen beobachtet man nur ein blutig-seröses Exsudat, das keine oder nur sehr wenig Leukozyten enthält und von welchem aus die Allgemeininfektion des Tieres ausgeht. Injiziert man einem Tiere nur das Vakzin, so bleibt die Erkrankung lokalisiert, und — wie Metschnikoff annimmt — sind es gerade die Phagozyten, welche der Ausbreitung der Milzbrandbazillen eine unübersteigliche Schranke entgegensetzen. Daß hierbei die weißen Blutkörperchen ihre phagozytären Eigenschaften nur den abgeschwächten Bazillen gegenüber entfalten, die virulenten dagegen unberührt lassen, ist wohl nicht auf eine Schädigung der Leukozyten durch die Giftwirkung der virulenten Keime, auch nicht ausschließlich auf negativ chemotaktische Wirkungen derselben zu beziehen. Denn in vielen Fällen von vollvirulenter Milzbrandinfektion ist deutlich zu beobachten, daß zwar reichlich Leukozyten durch die Bakterien angelockt werden, daß sie aber trotz erhaltener amöboider Beweglichkeit und trotz intensiver Freßtätigkeit anderen, nicht virulenten Bakterienarten gegenüber, die Milzbrandbazillen unberührt lassen. Wir haben diese „Phagozytoseresistenz" virulenter Bakterien bereits in einem früheren Kapitel kennen gelernt und gesehen, daß sie höchstwahrscheinlich mit der Kapselhülle bezw. Membranverdickung zusammenhängt, welche die virulenten Keime im tierischen Organismus ausbilden, und welche sie sowohl vor den bakteriziden Serumwirkungen wie vor der Aufnahme durch die Phagozyten schützt.

Läßt dieses Beispiel den Einfluß sehr deutlich hervortreten, den der Virulenzgrad der infizierenden Mikroorganismen auf das Zustandekommen der Phagozytose ausübt, so soll das nachfolgende Exempel den Parallelismus zwischen der Unempfänglichkeit einer Tierspezies für einen bestimmten Krankheitserreger und der Aktivität seiner Phagozyten dartun.

Phagozytose bei unempfänglichen Tierspezies.

Im Gegensatz zum Meerschweinchen und Kaninchen, die bekanntlich für Milzbrand außerordentlich empfänglich sind, ist die weiße Ratte durch eine gewisse Resistenz gegenüber diesem Mikroorganismus ausgezeichnet, die zwar keine absolute ist, aber doch manchmal sehr hohe Grade erreichen kann, so daß man diese Tiere lange Zeit für milzbrandimmun gehalten hat. Zwar hat Behring darzutun gesucht, daß diese Immunität eine lediglich humorale sei, bedingt durch die starke bakterizide Kraft des Rattenserums; Metschnikoff hat jedoch beobachtet, daß gerade bei den Ratten eine starke phagozytäre Reaktion gegen die Einimpfung des Anthraxbazillus stattfindet, die jedenfalls viel intensiver ist, als bei den beiden vorgenannten Tierspezies, den Kaninchen und Meerschweinchen. Metschnikoff hält es daher für erwiesen, daß diese

starke Beteiligung der Leukozyten — in diesem Falle sind es die Mikrophagen — für das Schicksal der Tiere das Ausschlaggebende sei und daß Kaninchen und Meerschweinchen nur deshalb so empfindlich gegen die Anthraxinfektion sind, weil ihre Phagozyten nicht die Kraft besitzen, die Bazillen erfolgreich anzugreifen.

Es ist wohl überflüssig, noch weitere Beispiele für diesen Parallelismus beizubringen. Alle von METSCHNIKOFF in dieser Richtung angeführten Tatsachen zeigen genau dasselbe Gepräge, und wir könnten nichts anderes tun, als das bereits Gesagte für andere Mikroorganismen und Tierspezies umschreibend zu wiederholen. Dadurch würde aber unsere Darstellung in den Fehler der Eintönigkeit verfallen, ohne dabei irgend an Klarheit zu gewinnen.

Wir wollen vielmehr sofort darangehen, diese Tatsachen kritisch zu beleuchten und zu erwägen, ob dieselben wirklich dafür beweisend sind, was METSCHNIKOFF und seine Schule aus ihnen herausliest. Sucht man dieselben ganz objektiv, ohne jeglichen Versuch einer Interpretation, auszusprechen, so kann man sagen, daß eine gewisse Koinzidenz besteht zwischen dem Grade der phagozytären Vorgänge und der Resistenz der Versuchstiere gegenüber dem betreffenden Krankheitserreger. Welches der beiden koinzidierenden Phänomene jedoch das primäre, welches das sekundäre ist, mit anderen Worten: welches von beiden die Ursache des anderen ist und ob dieselben überhaupt zu einander in einem Kausalitätsverhältnisse stehen — das ist nicht ohne weiteres zu entscheiden und müßte erst besonders untersucht werden, eine Aufgabe, die allerdings nicht gerade zu den leichtesten gehört.

Bedeutung der Phagozytose.

METSCHNIKOFF nimmt es, wie wir gesehen haben, für erwiesen und selbstverständlich an, daß die Phagozytose die Ursache, der glückliche Ausgang der Infektionskrankheit hingegen die Wirkung sei. Die meisten deutschen Immunitätsforscher, unter ihnen KRUSE und PFEIFFER, kehren jedoch dieses Kausalitätsverhältnis geradezu um und meinen, die Phagozytose trete erst dann ein, wenn das Schicksal der invadierenden Mikroorganismen bereits durch andere — nämlich bakterizide Kräfte — entschieden sei. Da, wie wir gesehen haben, bei resistenten Tierspezies, besonders aber bei immunisierten Tieren, ein sehr ausgedehnter extrazellulärer Bakterienzerfall stattfindet, der an Schnelligkeit die Auflösungsvorgänge bei nichtimmunen Tieren weitaus übertrifft, so ist es leicht verständlich, warum bei den ersteren, wo in kurzer Zeit große Mengen der Bakterieninhaltsstoffe in Lösung gehen, die Leukozyten rascher angelockt werden, als im letzteren Falle. Das Erscheinen der Phagozyten auf dem Kampfplatze ist nach dieser Auffassung nur ein Symptom für die Tatsache, daß eine starke Bakterienauflösung vor sich geht. Zwar kann, wie KRUSE zugibt, die Phagozytose bereits beginnen, während der Kampf noch tobt, sie erreicht aber ihren Höhepunkt erst nach dem Ende desselben — mit anderen Worten: die Phagozyten spielen nicht, wie METSCHNIKOFF will, die Rolle von Kampfzellen, sondern sie sind die Totengräber, die die Bakterienleichen aufnehmen und forttransportieren oder, wie BAUMGARTEN sich sehr anschaulich ausdrückt, die Phagozyten erscheinen nur als die Hyänen des Schlachtfeldes, nicht als die Helden des Tages. Aber selbst wenn man die Richtigkeit dieser Auffassung von der Tätigkeit der Phagozyten zugibt, so darf man doch andererseits nicht vergessen, daß auch damit noch dem infizierten Organismus ein

außerordentlich wichtiger Dienst geleistet wäre, indem gleichzeitig mit der Fortschaffung der bereits geschwächten oder abgetöteten Bakterien eine Entgiftung der Bakterienleiber, mindestens aber eine erheblich verlangsamte Resorption der Giftstoffe verbunden wäre, die an und für sich für den Verlauf des Krankheitsprozesses von ausschlaggebender Bedeutung werden könnte. Dementsprechend hat denn auch PETTERSSON zeigen können, daß man Meerschweinchen ein bedeutendes Multiplum der dosis letalis minima von abgetöteten Choleravibrionen ohne Schaden in die Bauchhöhle injizieren kann, wenn man gleichzeitig große Mengen von lebenden Meerschweinchenleukozyten miteinspritzt, ein Beweis dafür, daß die weißen Blutkörperchen tatsächlich die Fähigkeit besitzen, die Gifte der Vibrionenleiber unschädlich zu machen.

Phagozytose bei Opiumnarkose.

Um übrigens den Parallelismus von Phagozytose und Krankheitsverlauf noch von einer anderen Seite her zu studieren, haben CANTACUZÈNE und GHEORGIEWSKY, zwei Schüler METSCHNIKOFFS, Versuche an mit Opium behandelten Tieren angestellt, bei welchen die Diapedese der Leukozyten erheblich verzögert ist. Auch hier starben die narkotisierten Tiere regelmäßig an der Infektion, während die Kontrolltiere mit dem Leben davonkamen, und die beiden Autoren betrachten diese Experimente als weitere Stütze für METSCHNIKOFFS Theorie. Bei Lichte besehen, beweisen dieselben jedoch nicht mehr, als daß zwei gleichzeitig einwirkende Schädigungen schlimmer sind als eine einzige und daß dieselben in ihrem Vereine imstande sein können, ein Tier zu töten, das jeder einzelnen von ihnen Widerstand zu leisten vermöchte. Zweifellos ist ja bei der Opiumnarkose nicht nur die Diapedese, sondern sicher auch eine große Zahl anderer feinerer Zellfunktionen gestört, und man kann daher garnicht beurteilen, welche dieser verschiedenen Störungen an der Herabsetzung der Resistenz der betreffenden Tiere Schuld tragen.

Wie man daher die Sache auch drehen mag, es bleiben stets die beiden gegensätzlichen Auffassungen möglich und denkbar.

Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, daß sich gerade in jüngster Zeit auch unter den deutschen Immunitätsforschern ein gewisser Umschwung zugunsten der Phagozytenlehre bemerkbar zu machen beginnt, insofern als man heute der bakterienvernichtenden Wirkung der Leukozyten neben der der Körpersäfte denn doch eine größere Rolle im Kampfe mit den Mikroorganismen zuzuschreiben geneigt ist, als noch vor einigen Jahren. Besonders dürften hierfür die interessanten, später noch ausführlicher zu besprechenden Entdeckungen von WRIGHT und DOUGLAS und von NEUFELD und RIMPAU ausschlaggebend gewesen sein, welche im normalen wie im Immunserum phagozytosebefördernde Stoffe, die sog. Opsonine bezw. Bakteriotropine nachweisen konnten, Stoffe, welche die Bakterien zwar an und für sich nicht zu schädigen scheinen, wohl aber ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber den Phagozyten bedeutend herabsetzen und sie für die Aufnahme durch die Leukozyten geeignet machen. Die Phagozytose, die sich im Verlaufe der Infektionsprozesse einstellt, erscheint infolge dieser wichtigen Entdeckungen in einem ganz neuen Lichte und stellt sich somit nicht mehr als eine lediglich zelluläre Reaktion dar, sondern erscheint vielmehr bedingt und bestimmt durch die besondere Beschaffenheit der Körpersäfte.

Es ist wohl zu erwarten, daß das Studium dieser merkwürdigen „opsonischen“ Eigenschaften des Blutserums dazu beitragen wird, die

beiden in Fehde liegenden Schulen, die sich in der letzten Zeit bereits in manchen strittigen Punkten verständigen konnten, einander noch näher zu bringen. Allem Anschein nach war eben die Alternativfragestellung „Bakterizidie oder Phagozytose", welche die Position dieser beiden Schulen lange Zeit hindurch charakterisierte, von vornherein eine verfehlte und einseitige, und muß beiden Abwehrvorrichtungen bei einer alle bekannten Tatsachen berücksichtigenden Theorie der Infektion in gleicher Weise Rechnung getragen werden.

Literatur.

Metschnikoff, Die Immunität bei Infektionskrankheiten, übersetzt von Meyer, 1902.
Massart und Bordet, Journ. p. p. la Soc. Roy. Bruxelles 1890.
Leber, Fortschritte der Medizin, 1888.
Pierrallini, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897.
Römer, Berliner klin. Wochenschr., 1891; Virchows Arch., 1892.
Ehrlich und Lazarus, Die Anämie, 1898.
Plato, Arch. f. mikroskop. Anatomie, 1900.
Trapeznikoff, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891.
v. Behring, Zentralbl. f. klin. Med., 1888.
Cantacuzène, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898.
Gheorgiewsky, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899.
Baumgarten, Münchn. med. W. 1908; Biochem. Zeitschr. Bd. 11, 1908.
Werbitzki, Arch. f. Hyg. Bd. 70, 1909.

VIII. Die bakteriziden und globuliziden Wirkungen der Körperflüssigkeiten. I.

Wir haben in einer der letzten Vorlesungen gesehen, daß ein recht beträchtlicher Teil der Mikroorganismen, welche sich im Verlaufe von Infektionskrankheiten im Tierkörper entwickeln und vermehren, daselbst einem extrazellulären Zerstörungs- und Auflösungsvorgang unterliegt, der auch dann stattfindet, wenn die Mikroorganismen in ihrem Kampfe mit dem Makroorganismus den Sieg davontragen und das erkrankte Individuum zugrunde richten. Da in den Reinkulturen solcher Mikroorganismen ein derartiger rapider Zellverfall, wenigstens in den ersten Tagen, wo die Ernährungsbedingungen für die Bakterien noch günstige sind und schädliche Stoffwechselprodukte noch nicht in größerer Menge gebildet wurden, nicht zu beobachten ist, so ist es klar, daß die besonderen biologischen Verhältnisse, die im Tierkörper obwalten, für diese Bakterienvernichtung verantwortlich zu machen sind, und wir müssen uns daher die Frage vorlegen, worin denn diese Verhältnisse bestehen und was wir als Ursache der beobachteten bakteriziden Wirkungen anzusehen haben. Es hat diese Frage für uns eine um so größere Bedeutung, als sie, wie wir noch sehen werden, aufs innigste mit dem Problem der Immunität verknüpft erscheint.

Bakterizide Reagenzglasversuche.

Da, wie gesagt, der Bakterienzerfall im Tierkörper zum großen Teil extrazellulär vor sich geht, also in der lokal angesammelten Exsudationsflüssigkeit bezw. im Blutserum, so lag es nahe, diese beiden Flüssigkeiten auch extra corpus, in vitro auf Bakterien einwirken zu lassen und festzustellen, ob auch in diesem Falle eine Abtötung und Auflösung derselben eintritt. In der Tat hat man sich schon seit langem bemüht, bei den verschiedenen Körpersäften bakterienfeindliche Eigenschaften, bakterizide Wirkungen festzustellen. Wir wollen den historischen Entwicklungsgang dieses Forschungsgebietes hier nicht im einzelnen darlegen, sondern nur hervorheben, daß sich die ersten eingehenden Studien über die bakterizide Kraft des Blutes an die Namen von Fodor, Nuttall und Buchner knüpfen, im übrigen aber versuchen, die wichtigsten sichergestellten Tatsachen in Kürze wiederzugeben.

Methodik.

Die Methodik derartiger „bakterizider Versuche“ gestaltet sich im allgemeinen recht einfach. Einige Kubikzentimeter der zu prüfenden Flüssigkeiten werden mit einer bestimmten Menge einer Bakterienaufschwemmung, die entweder mittels sterilisierter Pipette oder mittels kalibrierter Öse entnommen wird, versetzt, und dann werden sofort von dem gut durchschüttelten Gemische Gelatine- oder Agarplatten gegossen, um die Größe der anfänglichen Bakterienaussaat zu bestimmen. Vorteilhaft ist es dabei, gleichzeitig zur Kontrolle dieselbe Bakterienmenge in einen guten Nährboden, wie Bouillon, zu übertragen und

von demselben in gleicher Weise Platten anzulegen, eine Vorsichtsmaßregel, deren Sinn noch später klar werden wird. Dann werden die infizierten Flüssigkeiten in den Brutschrank gebracht und in verschiedenen Zeitintervallen, $^1/_2$, 1, 2, 4 Stunden usw. neuerdings nach der Plattenmethode auf ihren Keimgehalt untersucht. Nach 24 bezw. 48 Stunden werden dann die Platten, auf denen die ausgesäten Keime zu makroskopisch sichtbaren Kolonien herangewachsen sind, entweder im WOLFFHÜGEL'schen Zählapparat unter Zuhilfenahme der Lupe durchmustert oder aber nach NEISSER unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrößerung gezählt.

Deutung der Ergebnisse.

Da während des Zeitraums, welchen die infizierten Flüssigkeiten im Brutschranke verweilen, nicht nur eine Abtötung von Mikroorganismen vor sich geht, sondern gleichzeitig auch eine mehr oder minder lebhafte Teilung und Vermehrung stattfindet, so ist es klar — und wurde auch bereits bei einer anderen Gelegenheit hervorgehoben — daß die auf dem eben geschilderten Wege erhaltenen Keimzahlen kein direktes Bild von dem absoluten Werte des Bakterienzerfalls liefern, sondern nur anzeigen, um wieviel die Zerstörung der Keime deren Vermehrung überwiegt. Beispielsweise könnte also in dem Falle, wo die Keimzahl sich dauernd auf gleicher Höhe erhält, wo also ein bakterizider Effekt scheinbar nicht vorhanden ist, dennoch ein sehr beträchtliches Sterben unter den Bakterien stattgefunden haben, das aber durch eine ebenso rasche Vermehrung derselben verdeckt würde. Ergeben die Versuche jedoch eine deutliche Keimabnahme, so ist es im allgemeinen wohl zweifellos, daß eine starke Abtötung der Bakterien stattgefunden haben muß, die wegen der gleichzeitig eingetretenen Keimvermehrung sogar noch größer sein muß, als aus dem Resultate der Plattenzählung direkt abzulesen ist, und in diesem Sinne kann die Plattenmethode sehr gut als Kriterium für die bakterizide Kraft der betreffenden zu prüfenden Flüssigkeiten gelten.

Um eine ungefähre Vorstellung von dem Verlaufe eines derartigen bakteriziden Experimentes zu geben, habe ich in der beistehenden kleinen Tabelle einige Versuchsprotokolle wiedergegeben, welche BUCHNER in seiner grundlegenden Arbeit über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes niedergelegt hat.

Substrat	Aussaat	Kolonienzahl		
		sofort nach Impfung	nach 2 Stunden	nach $5^1/_2$ Stunden
Hund, Peptonblut	Typhusbazillen	1253 4340 4510	129 136 68	0 1 2
Defibriniertes Kaninchenblut	Milzbrandbazillen sporenfrei	284 512 375	53 21 12	8 8 0
Kaninchenserum	Milzbrandbazillen Typhusbazillen Schweinerotlauf-bazillen	3326 1162 504	5 29 471	0 0 791

Wie wir aus dieser Zusammenstellung entnehmen können, hat sowohl das Peptonblut, d. h. Blut von Tieren, welche eine Peptoninjektion erhalten hatten, um die Gerinnbarkeit desselben aufzuheben, als auch defibriniertes Blut und Blutserum eine ziemlich starke bakterizide Wirkung auf Milzbrand- und Typhusbazillen ausgeübt, während die Schweinerotlaufbazillen keine Keimverminderung erkennen ließen. Damit nun die keimtötenden Kräfte der tierischen Gewebssäfte möglichst deutlich in Erscheinung treten können, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, auf welche wir jetzt etwas näher eingehen müssen.

Einfluß der Bakterienart.

Erstens sind, wie schon aus dem eben erwähnten Verhalten der Schweinerotlaufbazillen hervorgeht, durchaus nicht alle Bakterienarten der Einwirkung dieser Gewebsflüssigkeiten zugänglich; besonders die Streptokokken, Pneumokokken und manche andere Krankheitserreger zeigen weder im normalen Blutserum, noch — wie ich gleich hinzufügen möchte — im Immunserum irgend eine Andeutung einer Schädigung, geschweige denn Abtötung, und auch bei sonst empfindlichen Arten finden sich nicht selten sogenannte „serumfeste“ Stämme.

Einfluß der Aussaatgröße.

Ferner ist selbstverständlich, daß die Zahl der Mikroorganismen, die durch eine bestimmte Serummenge abgetötet werden kann, eine ganz bestimmte und beschränkte ist und daß bei Überschreitung einer gewissen Aussaatgröße nach oben ein bakterizider Effekt nicht mehr oder wenigstens nicht mehr so deutlich auftreten wird. Auch für diesen Einfluß der Aussaatgröße auf den Ausfall der bakteriziden Versuche sei ein Beispiel aus BUCHNERS Arbeit angeführt.

Aussaatmenge Typhusbazillen	Kolonienzahl			
	sofort	nach 3 Stunden	nach $6^1/_2$ Stunden	nach 48 Stunden
Groß	14 273	50	10	∞
	12 398	49	4	∞
	18 938	42	7	∞
Mittel	530	11	1	0
	539	12	3	0
	524	6	6	0
Klein	78	6	2	0
	82	13	6	0
	62	9	2	0

Dasselbe lehrt uns, daß zwar nach $6^1/_2$ Stunden der Keimgehalt auch bei jenen Röhrchen, die mit großen Bakterienmengen (Bac. typhi) beschickt worden waren, ganz beträchtlich gesunken ist, so daß sich um diese Zeit kein wesentlicher Unterschied gegenüber den Proben mit geringer Einsaat bemerken läßt. Ganz anders war jedoch das Ergebnis nach 48 Stunden. Die Proben mit kleiner oder mittlerer Aussaat waren vollkommen steril geworden, es hatte also eine vollkommene Abtötung der Typhusbakterien stattgefunden, bei jenen Proben hingegen, welche mit großen Bakterienmengen beschickt worden waren, war auf das anfängliche Stadium der Keimverminderung eine ausgiebige Vermehrung erfolgt, so daß nach 48 Stunden die Zahl der auf den

Platten zur Entwicklung gekommenen Kolonien nicht mehr bestimmbar war. Hätte man die Größe der Bakterieneinsaat noch weiter gesteigert, so wäre zweifellos das Stadium der Keimverminderung immer weniger deutlich ausgeprägt gewesen, bis schließlich von Anfang an nur eine Keimvermehrung zur Beobachtung gekommen wäre. Ein bestimmtes quantitatives Verhältnis zwischen Bakterienmenge und Serummenge muß also eingehalten werden, um das Optimum der bakteriziden Wirkung zu erhalten.

Einfluß behinderten Zutritts des Serums.

Eine dritte Bedingung ist die, daß das bakterizide Medium auch in genügend innige Berührung mit den Mikroorganismen treten kann. BUCHNER hat dies durch einen sehr instruktiven Versuch illustriert. In zwei mit gleichen Serummengen beschickte Röhrchen wurden je ein Tropfen einer Bakterienaufschwemmung eingebracht, und zwar in das eine Röhrchen direkt, in das andere in der Weise, daß er zunächst auf ein steriles Wattebäuschchen aufgetropft wurde, welches dann in die Flüssigkeit eingetaucht wurde. Während das erstere der beiden Röhrchen eine sehr beträchtliche keimtötende Wirkung erkennen ließ, war in dem zweiten sogar eine Keimvermehrung eingetreten; offenbar kann die bakterizide Flüssigkeit in den engen Maschenräumen des Wattebausches nicht genügend frei zirkulieren, so daß also nur eine ganz geringe Serummenge mit den Bakterien in Berührung kommt, die zu ihrer Abtötung bei weitem nicht hinreicht. Eine ähnliche Erklärung dürfte auch die vielfach bestätigte Tatsache finden, daß an Seidenfäden angetrocknete Milzbrandbazillen im Gegensatz zu den freiliegenden in bakterizidem Serum ohne jede Behinderung zum Auswachsen kommen können; nicht nur die in den kapillaren Spalten des Fadens gelegenen Keime, sondern auch die an der Außenseite desselben klebenden werden an der Seide, wie LINGELSHEIM sich ausdrückt, eine gewisse Rückendeckung erfahren, die sie vor der Serumwirkung zu schützen vermag. Endlich sei noch bemerkt, daß starke Agglutination der Bakterien ebenfalls einen gewissen Schutz für die zentral gelegenen Keime darbieten dürfte.

Einfluß des Nährstoffgehalts.

Ein weiterer wichtiger Faktor für den Verlauf bakterizider Versuche ist der Nährstoffgehalt der betreffenden Flüssigkeit. Es ist ja einleuchtend, daß die Mikroorganismen bei ihrer großen Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten ungünstigen Lebensbedingungen die Schädigungen bakterizider Flüssigkeiten um so leichter überstehen werden, je günstiger gleichzeitig ihre Ernährungsverhältnisse liegen, je bessere Nährstoffe sie vorfinden. In der Tat kann man bakterizide Sera durch Zusatz von Peptonlösungen und dergleichen zu günstigen Nährsubstraten für die Bakterien machen, wofür wieder ein Versuch BUCHNERS angeführt werden mag.

Substrat	Kolonienzahl (Typhusbazillen)		
	sofort	nach 2 Stunden	nach $4^3/_4$ Stunden
1 ccm Serum + 9 ccm NaCl	1080	1	0
1 ccm Serum + 3 ccm Peptonlösung + 6 ccm NaCl	1130	1555	2 575
1 ccm Serum + 6 ccm Peptonlösung + 3 ccm NaCl	720	7685	783 000

Bakterienfeindliche und ernährende Wirkungen können also trotz ihrer Gegensätzlichkeit gleichzeitig in demselben Substrat nebeneinander bestehen, ein Satz, der in seinen Konsequenzen wieder auf jene bereits mehrfach hervorgehobene Tatsache hinführt, daß neben dem Absterben von Keimen in bakteriziden Flüssigkeiten auch eine Vermehrung stattfindet. Es ist dies um so weniger zu verwundern, als wir ja wissen, daß die Bakterien einer Kultur durchaus nicht alle gleiche Beschaffenheit besitzen, sondern verschiedene Alters- und Resistenzstufen darstellen — die sich, nebenbei gesagt, auch durch ihre verschiedene Affinität zu den Farbstoffen unterscheiden — so daß also ein Teil derselben der schädigenden Wirkung des Serums erliegt, ein anderer Teil jedoch in den nährenden Eigenschaften der Flüssigkeit genügende Förderung findet, um die Schädigung mit Erfolg zu überstehen.

Ähnlich wie ein Nährstoffzusatz zum Serum wirkt nach Buchner mehrfaches Gefrierenlassen und Wiederauftauen von Blut, welches hierdurch lackfarben wird und seine bakterizide Wirkung einbüßt, indem Substanzen aus den Erythrozyten austreten, die das Bakterienwachstum befördern. Zellfreies Serum hingegen wird durch diese Prozeduren in seiner Wirksamkeit garnicht beeinflußt; stellt ja doch das Einfrieren der Sera sogar das beste Mittel dar, um ihre Aktivität zu konservieren.

Bemerkt sei übrigens, daß der Einfluß der Nährkraft des betreffenden Substrates auf die bakterizide Wirkung nicht nur beim Serum hervortritt, sondern auch bei anorganischen und organischen Desinfektionsmitteln bekannter Konstitution zu beobachten ist, also ein ganz allgemein gültiges Phänomen darstellt. So hat z. B. Buchner festgestellt, daß die tötende Wirkung des Natriumsalizylates mit wachsendem Zusatz nährender Stoffe allmählich erlahmt. Diese Art von Abschwächung der Wirkung bakterienfeindlicher Stoffe darf natürlich nicht mit derjenigen verwechselt werden, bei welcher das Desinfiziens selbst mit den Nährstoffen eine Verbindung eingeht und dadurch unwirksam gemacht wird, wie das z. B. für das Sublimat bekannt ist.

Wodurch kann nun die bakterizide Wirkung des Serums beeinflußt werden? Auch über diese Frage hat Buchner eine Reihe wichtiger Aufschlüsse gegeben, die zugleich einen Anhaltspunkt für die Natur dieser Wirkungen geliefert haben.

Einfluß der Alkaleszenz.

Zunächst hat Buchner festgestellt, daß Kaninchenserum, dessen alkalische Reaktion durch Essigsäurezusatz abgestumpft worden war, seine bakterizide Kraft gegen Typhusbazillen ganz unverändert bewahrt hat, daß die letztere also nicht direkt und ausschließlich durch den Alkaligehalt des Serums bedingt sein kann. von Lingelsheim, der diese Beobachtung bestätigen konnte, hat jedoch gezeigt, daß die tötende Wirkung des Serums gegenüber den Anthraxbazillen sich in dieser Beziehung anders verhält und durch die Neutralisierung erheblich herabgesetzt wird, so daß also jedenfalls eine allgemeingültige Beziehung zwischen Alkaleszenz und bakterizider Wirkung nicht besteht und die Bedeutung derselben für jedes Serum und jede Bakterienart gesondert festzustellen wäre. Immerhin ist von großem Interesse, daß nach Untersuchungen von Hamburger das Serum, welches aus venösem Blute, besonders aber aus Stauungsblut gewonnen wird und das sich dem „arteriellen“ Serum gegenüber durch stärkere Alkaleszenz auszeichnet, auch gegen Staphylococcus aureus und gegen Milzbrandbazillen weit wirksamer ist. Hamburger hält es daher für unzweifelhaft, daß die günstigen Erfolge

der BIERschen Stauungsmethode auf einer Vermehrung des durch die Hyperämie frei gemachten, bakterizid wirkenden Alkalis beruhen.

Weitere Experimente BUCHNERS haben dann gezeigt, daß weder der Kohlensäure- noch der Sauerstoffgehalt des Serums einen Einfluß auf dessen Bakterizidie ausübt, daß hingegen der Salzgehalt von allergrößter Bedeutung für die keimtötende Wirkung ist. Unterwirft man nämlich aktives Serum der Dialyse, so geht dasselbe seiner Wirksamkeit vollkommen verlustig, ein Effekt, den man auch durch Verdünnung mit destilliertem Wasser erzielen kann. Verdünnt man das Serum hingegen mit physiologischer Kochsalzlösung oder dialysiert man es nicht gegen reines Wasser, sondern ebenfalls gegen 0,7 % Salzlösung, so bleibt die bakterizide Kraft des Serums vollkommen erhalten. Welcher Art diese nicht zu bestreitende Bedeutung der Salze für die bakteriziden Wirkungen ist, darauf werden wir noch zurückzukommen haben.

Einfluß des Salzgehalts.

Endlich hat BUCHNER den Einfluß der Erwärmung auf die bakterienfeindlichen Eigenschaften des Serums untersucht und in Übereinstimmung mit einer früheren Beobachtung NUTTALLS gefunden, daß längere Erhitzung auf 55—60° die keimtötenden Wirkungen vollkommen aufhebt oder, wie man sich mit einem allgemein angewendeten Terminus technicus ausdrückt, das Serum inaktiviert. Auch mit diesem merkwürdigen Vorgange, der in der thoretischen Immunitätslehre eine große Bedeutung erlangt hat, werden wir uns noch zu beschäftigen haben.

Inaktivierung des Serums.

Bis jetzt haben wir die Tatsachen der bakteriziden Serumwirkungen lediglich beschreibend dargestellt und mit Absicht keinerlei Deutungs- und Erklärungsversuche einfließen lassen. Es sind daher die bisher mitgeteilten Angaben über die Bakterizidie lediglich als Ausdruck der beobachteten Tatsachen anzusehen und sind als solche frei von jedem Hypothesenwerk. Man hat sich jedoch begreiflicherweise frühzeitig veranlaßt gesehen, weiter in die Analyse dieser Erscheinungen einzudringen und nach einer Erklärung derselben zu suchen, welche über die bei denselben ins Spiel kommenden Kräfte Aufschluß geben sollte.

Hier beginnen nun sofort die Meinungsdifferenzen. Wir wollen hier nicht eine historische Entwicklung all der Streitfragen geben, die sich an das Problem der bakteriziden Wirkungen anknüpfen — wir wollen vielmehr die beiden heute noch einander gegenüberstehenden Standpunkte in Kürze darzulegen versuchen und dann erwägen, welcher von denselben am meisten Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann und mit den Tatsachen am besten übereinstimmt.

Die eine Auffassung der beschriebenen Phänomene, welche BAUMGARTEN und seine Schule, sowie den Botaniker A. FISCHER zu Verfechtern hat, basiert ungefähr auf folgenden Überlegungen. Wie andere zellige Gebilde, so stellen auch die Bakterien ein von einer semipermeablen Membran umgebenes osmotisches System dar, das sich zwar innerhalb gewisser Grenzen durch seine vitalen Regulationsvorrichtungen an osmotische Schädigungen akkommodieren kann, bei Überschreitung dieser Grenzen hingegen zu Grunde geht.

Osmotische Theorie der Serumwirkung.

Nach FISCHER zerfallen nun die Bakterien mit Rücksicht auf ihr osmotisches Verhalten zu den anorganischen Salzen, Zuckerlösungen usw. in zwei Gruppen, als deren Repräsentanten der Milzbrandbazillus einerseits, der Choleravibrio andererseits aufgeführt werden. Die eine Gruppe umfaßt die permeablen Arten, deren Protoplasma bezw. Membran also für die genannten Stoffe vollkommen durchgängig ist (Bac. anthracis, subtilis, mesentericus, proteus, Sarcinen, Staphylokokken, wahrscheinlich

Permeabilität der Bakterienmembran.

Tuberkel- und Diphtheriebazillen). Die zweite Gruppe hingegen ist die der impermeablen Arten, deren Wandung dem Durchtritt der Salze einen mehr oder weniger bedeutenden Widerstand entgegensetzt und der der Vibrio Cholerae, die Spirillen, Bact. typhi, coli, pyocyaneum usw. angehören.

Verhalten permeabler Bakterien.

Diese beiden Gruppen von Mikroorganismen müssen sich nun osmotischen Störungen gegenüber, die durch Konzentrationsänderungen ihres umgebenden Mediums bedingt sind, sehr verschieden verhalten. Die permeablen Arten werden wegen der leichten Passierbarkeit ihrer Membran in Lösungen, deren osmotischer Druck weit von ihrem eigenen entfernt ist, rasch Salze aus der Umgebung aufnehmen bezw. an dieselbe abgeben und auf diese Weise schnell wieder ins osmotische Gleichgewicht mit ihrer Umgebung gelangen, ohne schwerere Schädigungen davonzutragen. Es sind eben, wie sich Fischer ausdrückt, rein osmotische Störungen, in Lösungen aller Stoffe, für die die betreffende Bakterienart ganz permeabel ist, vollkommen ausgeschlossen. Von solchen Konzentrationen, bei welchen Giftwirkungen, Eiweißfällungen u. dgl. nicht mehr rein osmotische Vorgänge stattfinden, muß natürlich hier abgesehen werden.

Verhalten impermeabler Bakterien.

Anders die impermeablen Arten. Werden solche in hyperosmotische Flüssigkeiten eingebracht, so kann ein Ausgleich der osmotischen Druckverhältnisse innerhalb und außerhalb der Zelle nicht durch Salzwanderung zustande kommen, für die die Zellmembran eben nicht befähigt ist. Hingegen tritt Wasser aus dem Bakterieninhalte aus, und zwar so lange, bis die Salzkonzentration im Innern entsprechend zugenommen hat und das osmotische Gleichgewicht wiederhergestellt ist. Da bei diesem Wasseraustritt oft eine Schrumpfung und Ablösung des Protoplasmas von der Zellmembran stattfindet, so hat man diesen Vorgang als Plasmolyse beschrieben. Die bei manchen Bakterien so häufig zu beobachtenden „Polfärbungen“, bei denen die tingible Substanz an die beiden Pole des Stäbchens gerückt ist, während das Zentrum hell und farblos erscheint, sind nichts anderes als der Ausdruck einer Plasmolyse, die meist dadurch zustande kommt, daß beim Eintrocknen der auf das Deckgläschen ausgestrichenen bakterienhaltigen Flüssigkeit eine allmähliche Konzentrationserhöhung und damit eine Zunahme des osmotischen Druckes stattfindet. Wenn auch diese plasmolytischen Veränderungen der Mikroorganismen zweifellos unter günstigen Umständen wieder zurückgehen können, so stellen sie doch sicher eine nicht unbeträchtliche Schädigung des Zellebens dar und können bei höheren Graden sogar zum Absterben der Bakterien führen.

Plasmolyse.

Es kann aber auch geschehen, daß unter dem Einfluß des hohen osmotischen Außendruckes doch langsam Salz in die wenig permeable Zelle eindringt, und zwar allmählich in solcher Menge, daß es im Innern zu einer kolossalen Drucksteigerung kommt, welche die Membran sprengt und den Protoplasmainhalt in Form einer Kugel hervorpreßt — ein Vorgang, der natürlich von noch größerer Gefahr für das Bakterienleben begleitet ist. Fischer bezeichnet denselben als Plasmoptyse. Bei manchen Mikroorganismen, wie bei Choleravibrionen, tritt die Plasmoptyse als eine häufig in älteren Kulturen zu beobachtende Involutionserscheinung auf; auch das bereits mehrfach erwähnte Pfeiffersche Phänomen wird von Fischer als eine besonders lebhafte Plasmoptyse aufgefaßt.

Plasmoptyse.

Permeabilitätsänderung.

Nun können aber osmotische Störungen noch auf andere Weise bei den Bakterien zustande kommen, als durch brüske Konzentrationsänderungen des umgebenden Mediums, nämlich durch eine plötzliche **Änderung der Permeabilität ihrer Membran**, wie eine solche durch manche Chemikalien hervorgerufen wird. Besonders scheinen in dieser Beziehung schwache Säuren und Alkalien eine Rolle zu spielen, die ja auch bei den Zellen höherer Pflanzen die Permeabilität ganz bedeutend erhöhen und dadurch bewirken, daß dieselben ihre Plasmolysierbarkeit vollkommen verlieren. Zweifellos muß eine derartige Alteration der normalen osmotischen Konstanten des Systems von schweren nutritiven Störungen begleitet sein, die sich zum mindesten in starker Schwächung und äußerster Empfindlichkeit gegen die geringfügigsten Schädigungen dokumentieren, welche im gesunden Zustand anstandslos überwunden werden.

Aus dieser kurzen Abschweifung von unserem Thema dürfte klar geworden sein, daß in der Tat osmotische Störungen, sei es, daß sie als Konzentrationsänderungen der umgebenden Flüssigkeit oder als Permeabilitätsänderungen der Bakterienmembran auf die Mikroorganismen einwirken, zweifellos imstande sein können, dieselben schwer zu schädigen und selbst zu vernichten. Wir haben nun nur noch die Anwendung auf die Verhältnisse zu machen, die bei den bakteriziden Experimenten mit Serum oder anderen Gewebsflüssigkeiten bestehen.

Osmotische Störungen beim bakteriziden Versuch.

Der Gang dieser Versuche erfordert, wie wir bereits gesehen haben, einen zweimaligen Wechsel des Nährsubstrates, in dem sich die Mikroorganismen befinden. Zuerst werden nämlich die Bakterien aus dem Kulturmedium, auf welchem sie sich entwickelt hatten, in das betreffende zu prüfende Serum übertragen, von diesem aber nach einiger Zeit behufs Anlegung von Plattenkulturen wieder auf unsere Nährböden zurückgebracht.

Nun entspricht der osmotische Druck des Blutserums nach HAMBURGER ungefähr einer 0.92%igen Kochsalzlösung. Unsere Nährbouillon, die in gewöhnlicher Weise unter Zusatz von 0,5% Kochsalz hergestellt wird, besitzt hingegen nach Analysen von v. LINGELSHEIM eine osmotische Spannung, entsprechend einer 0,67%igen Kochsalzlösung. Bei dem Wechsel des umgebenden Mediums, welchen die Bakterien im Verlaufe des bakteriziden Experimentes erfahren, haben dieselben also beide Male eine Konzentrationsänderung entsprechend 0,25% = (0.92—0,67) Kochsalz zu überstehen, und es fragt sich nun, ob diese Konzentrationsänderung hinreicht, um den bakteriziden Effekt des Serums zu erklären, wie BAUMGARTEN und FISCHER behaupten. v. LINGELSHEIM hat zur Entscheidung dieser Frage eine große Reihe sehr sorgfältiger Experimente angestellt, von denen wir hier nur das Ergebnis anführen können, daß die bakteriziden Wirkungen von Salzlösungen nur bei sehr geringer Aussaat mit denen des Serums zu vergleichen sind, daß hingegen bei Verwendung etwas reichlicherer Bakterienmengen die Keimverminderung durch Salzlösung ganz in den Hintergrund tritt, meist sogar in Keimvermehrung umschlägt, während die bakterizide Serumwirkung sehr deutlich zutage tritt. Noch deutlicher geht die Unzulänglichkeit dieses osmotischen Erklärungsversuches aber aus der Tatsache hervor, daß Erhöhung des Salzgehaltes bakterizider Sera — sei es, daß dieselbe durch Einengung oder durch Zusatz von Blutsalzen bewirkt wird — nicht, wie es die Theorie erfordern würde, die bakterizide Kraft des Serums vermehrt, sondern im Gegenteil beträchtlich herabsetzt und so-

gar vollkommen aufheben kann, obwohl der Konzentrationssprung, dem die Bakterien bei ihrer zweimaligen Überimpfung unterworfen sind, hierbei ein noch viel größerer ist, als bei Verwendung unveränderten Serums. In dieser Form ist also die osmotische Theorie der bakteriziden Wirkungen nicht aufrecht zu erhalten und FISCHER hat in seinen Vorlesungen über Bakterien nunmehr selbst zugegeben, daß er die Bedeutung dieser osmotischen Störung, die durch die Konzentrationsdifferenzen zwischen Serum und Kulturmedium bedingt sind, früher erheblich überschätzt habe.

Permeabilitätsänderung im Serum.

Um so größeres Gewicht legt jedoch FISCHER auf die zweite Art osmotischer Schädigungen, die wir früher kennen gelernt haben, auf die Permeabilitätsänderung der Bakterienmembran. Das Serum enthält nämlich eine innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankende Menge alkalisch reagierender Salze, die das Protoplasma und die Wandung der Bakterien permeabel machen, ihren Turgor herabsetzen und dadurch das osmotische System stören sollen. Durch das Alkali enturgorisiert, wie sich FISCHER ausdrückt, „können die Bakterien nicht mehr wachsen, und sterben, weil das zum Leben unentbehrliche osmotische System vernichtet ist". Daß den Alkalien in der Tat eine derartige deletäre Wirkung auf Bakterien zukommen kann, geht aus der Tatsache hervor, daß Milzbrandbazillen, die in 0.92 %iger Kochsalzlösung keine Schädigung erfahren, durch Zusatz der geringen Menge von 0.04 % Soda abgetötet werden können. Da die alkalische Reaktion des Blutes etwa 0,1—0.2 % Na_2CO_3 entspricht, so wäre es also auf den ersten Blick durchaus nicht unplausibel, mit FISCHER die Serumwirkung lediglich als Alkaliwirkung aufzufassen.

Bei näherer Betrachtung stellen sich jedoch auch dieser modifizierten osmotischen Theorie nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten entgegen. Daß die Aufhebung der Serumalkaleszenz nicht konstant und nicht allen Bakterienarten gegenüber von einer Abnahme der bakteriziden Wirkung gefolgt ist, haben wir bereits früher hervorgehoben. Weit schwerwiegender ist jedoch, daß die genannte schädigende Wirkung der Alkalien überhaupt nur in nährstoffreier Lösung zutage tritt, daß hingegen eine entsprechend hohe Alkaleszenz im Serum an und für sich nicht bakterizid wirkt, da ein Zusatz der alkalisch reagierenden Blutsalze sogar die abtötende Fähigkeit des Serums aufzuheben vermag. Die Alkaleszenz des Serums kann daher kaum die Ursache der bakteriziden Wirkung sein, wenn auch ihr Einfluß auf dieselbe ohne Zweifel zugegeben werden muß, und so kann uns denn die osmotische Theorie auch in ihrer erneuten Fassung keine befriedigende Deutung dieser Phänomene geben. Daraus ergibt sich für uns die Berechtigung, auch die zweite — der historischen Entwicklung nach ältere — Theorie der bakteriziden Wirkung kennen zu lernen und ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen.

Buchners Alexintheorie.

Es ist seit langem bekannt, daß im Blute und in den Gewebssäften eine Reihe wirksamer Substanzen zirkulieren, die man allgemein als Fermente anzusprechen gewohnt ist. So spricht man von einem glykolytischen, d. i. zuckerzerstörenden, von einem amylolytischen, Stärke verzuckernden, von einem lipolytischen, d. i. fettspaltenden Blutfermente, wozu noch tryptische, peptische Fermente usw. hinzukommen. Es war daher von vornherein gewiß nicht unplausibel, auch die bakteriziden Serumwirkungen auf derartige aktive Substanzen zurückzuführen, und in der Tat hat BUCHNER die Hypothese aufgestellt, daß aktive Eiweiß-

körper oder — eine Auffassung, der er sich später zuneigte — direkt proteolytische Fermente die Ursache der Bakterienabtötung durch die Körpersäfte darstellen. Um die wichtige Rolle, welche diesen Fermenten im Kampfe des Organismus gegen die Infektionserreger zukommen müßte, auch äußerlich durch einen Namen zu charakterisieren, bezeichnete BUCHNER diese hypothetischen wirksamen Stoffe als Alexine oder Schutzstoffe, und seine Theorie hat daher ganz allgemein den Namen Alexintheorie erhalten. In der Tat sind nun eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die wir bei der Betrachtung der bakteriziden Wirkungen kennen gelernt haben, mit der Annahme fermentativer Prozesse recht gut vereinbar. Die große Empfindlichkeit der wirksamen Substanzen des Serums gegen Erhitzung, ihre Inaktivierbarkeit, ist eine Eigenschaft, die wir bekanntlich in ausgedehntem Maße bei den Enzymen zu beobachten Gelegenheit haben. Wir wissen ferner, daß die fermentativen Wirkungen, ebenso wie die bakteriziden, an die Anwesenheit gewisser Neutralsalze gebunden sind, jedoch durch einen Überschuß derselben gehemmt werden. Endlich ist ja der Einfluß der chemischen Reaktion auf den Verlauf der fermentativen Prozesse — man denke an die Pepsin- und Trypsinverdauung — eine ganz allgemein bekannte Tatsache und es wäre daher von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet durchaus nicht merkwürdig oder verwunderlich, wenn, wie wir gesehen haben, manche bakterizide Wirkungen des Serums an alkalische Reaktion geknüpft erscheinen. In dem Kapitel über die Anaphylaxie werden wir übrigens noch eine Reihe von Tatsachen kennen lernen, welche direkt dafür sprechen, daß bei den lytischen Vorgängen fermentative Eiweißspaltungen stattfinden, die zur Entstehung von peptonartigen Abbauprodukten führen.

Alexine und Fermente.

Nur eine Tatsache erscheint FISCHER mit der Annahme eines besonderen wirksamen Stoffes, eines Alexins, unvereinbar, und wir müssen daher auf dieselbe kurz eingehen. Jedes Gift oder Ferment — so meint FISCHER —, das in einer bestimmten Zeit, etwa in einer Stunde, x Bakterien zu vernichten vermag, muß a fortiori imstande sein, in der gleichen Zeit die geringere Zahl von $\frac{x}{3}$ abzutöten.

Nun begegnet man aber manchmal bei bakteriziden Versuchen Verhältnissen, wie sie etwa in der beiliegenden Tabelle zu beobachten sind.

Versuch mit defibriniertem Blut. Aussaat: Choleravibrionen.

	sofort	nach 2 Stunden	in 2 Stunden abgetötet
I	9 154	2 065	7 089
II	24 800	11 481	13 319
III	40 096	19 203	26 893

Obwohl, wie aus derselben zu entnehmen ist, im Versuch III, also bei sehr großer Bakterienaussaat, 26 893 Choleravibrionen vernichtet wurden, zeigte sich die gleiche Blutmenge doch nicht imstande, die ungefähr dreimal geringere Aussaat des Versuches I vollkommen abzutöten. Es wurden vielmehr in diesem Falle nur 7089 Vibrionen zerstört. Dieser Widerspruch erscheint FISCHER so fundamental, daß er

allein schon genüge, um das Alexin in den umfangreichen Kodex jener nicht bestehenden „ine“ zu verweisen, mit der die namensfreudige Forschung der letzten Jahre uns beschenkt habe.

Dennoch ist dieser Widerspruch nur ein scheinbarer. v. LINGELSHEIM macht mit vollem Recht darauf aufmerksam, daß das in Rede stehende Phänomen durchaus nicht die Regel bei bakteriziden Versuchen darstellt, sondern besonders dann zustande kommt, wenn, wie in dem oben speziell angeführten Falle, die keimtötende Kraft des Serums eine sehr geringe ist. Da nun, wie wir bereits mehrfach betont haben, das Bakterienmaterial in einer Kultur durchaus nicht einheitlich und homogen ist, sondern sich in derselben neben widerstandsfähigeren Exemplaren stets auch schwächlichere und empfindlichere Individuen vorfinden, so ist klar, daß einem wenig wirksamen Serum gegenüber nur die letzteren gefährdet erscheinen, die vollkräftigen Exemplare hingegen von der Schädigung verschont bleiben werden. Da nun aber weiterhin bei großer Bakterienaussaat naturgemäß auch eine größere Zahl derartiger dekrepider Individuen in das Serum übertragen wird, als bei kleiner Aussaat, so ist es eigentlich ganz selbstverständlich, daß im ersteren Falle mehr Keime abgetötet werden müssen, als im letzteren, und der fundamentale Widerspruch, den FISCHER in dieser prozentualen Abtötung gegenüber der Alexintheorie zu sehen glaubte, löst sich somit in vollkommen befriedigender Weise auf.

Noch deutlichere Anhaltspunkte für die Existenz besonderer bakterizider Substanzen, als sie die eben erwähnten mannigfachen Analogien mit den Fermenten zu liefern vermochten, hat jedoch das Studium einer zweiten Eigenschaft des Serums zutage gefördert, die in vielen Punkten große Ähnlichkeit mit seinen keimtötenden Fähigkeiten aufweist, einer eingehenden Analyse jedoch viel leichter zugänglich erscheint: das Studium der hämolytischen Serumwirkungen.

Hämolytische Serumwirkung.

Bei dieser Gelegenheit mag zunächst daran erinnert sein, daß viele wohldefinierte chemische Substanzen imstande sind, Hämolyse hervorzurufen, wie Alkohol, Äther, Chloroform, Toluol, ferner alle Alkalien, Seifen, die Gallensäuren, Sublimat und eine ganze Reihe von Saponinsubstanzen, wie Solanin, Saponin, Cyclamin, Digitalin usw. Es sind dies zum größten Teil Stoffe, die durch ein besonderes Lösungsvermögen für die Zelllipoide ausgezeichnet sind.

Wie man seit langem weiß, besitzt aber auch das Blutserum vieler Tiere die Eigenschaft, Blutkörperchen fremder Spezies zur Auflösung zu bringen oder, richtiger gesagt, derart zu schädigen, daß es zum Austritt des Hämoglobins, zum Lackigwerden der betreffenden Blutmischung kommt. Denn die Blutkörperchenstromata bleiben bei dem Vorgange der Hämolyse meist erhalten. Bei der großen Wichtigkeit, welche hämolytische Versuche heute für die ganze Immunitätslehre besitzen, sei es gestattet, die technische Ausführung derselben in Kürze zu skizzieren.

Hämolytischer Versuch.

Nach dem Vorgange von EHRLICH und MORGENROTH verwendet man ganz allgemein bei diesen Experimenten 5 %ige Aufschwemmungen von defibriniertem Blut in 0,85 %iger Kochsalzlösung. Durch wiederholtes Waschen mit der Salzlösung und nachfolgendes Zentrifugieren des Blutgemisches müssen jedoch die gleichzeitig vorhandenen Spuren von Blutserum vorher entfernt werden, da sie, wie wir später noch sehen werden, die Versuchsresultate unter Umständen zu trüben vermögen.

Eine Reihe kleiner Reagenzröhrchen wird nun mit je einem Kubikzentimeter dieser Blutaufschwemmung beschickt und dann steigende Mengen des betreffenden hämolytischen Serums zugesetzt, worauf alle Röhrchen durch Zusatz entsprechender Mengen Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht werden. Dann kommen sie auf zwei Stunden in den Brutschrank, der auf 37° eingestellt ist, und schließlich in den Eisschrank. Während ihres Verweilens bei höherer Temperatur müssen dieselben wiederholt gründlich durchgeschüttelt werden, um alle Blutkörperchen mit dem wirksamen Serum möglichst in Berührung zu bringen; im Eisschrank setzen sich dieselben jedoch bald zu Boden, während die darüberstehende klare Flüssigkeit eine mehr oder minder intensive Rotfärbung aufweist. Der Vergleich der verschiedenen Reagenzröhrchen miteinander läßt nun leicht zwei Grenzwerte der hämolytischen Wirkung unterscheiden: der eine derselben ist dadurch charakterisiert, daß eine komplette Lösung der Blutkörperchen stattgefunden hat und die Flüssigkeit vollkommen lackfarben ist. Der andere Grenzwert zeigt die Blutkörperchen eben noch vollständig erhalten, die überstehende Flüssigkeit ist klar und farblos.

Um wieder einen ungefähren Begriff von dem Verlauf eines derartigen Versuches zu geben, reproduziere ich hier ein Versuchsprotokoll, das sich auf die Einwirkung des Entenserums auf Kaninchenblutkörperchen bezieht.

Kaninchenblut (5%)	Entenserum in ccm	nach 2 Stunden
1 ccm	0,01	0
1 „	0,02	0
1 „	0,03	mäßige Lösung
1 „	0,04	sehr starke Lösung
1 „	0,05	vollständige Lösung
1 „	0,06	„ „

Wie man sieht, bildet 0,02 den unteren, 0,05 den oberen Grenzwert der hämolytischen Serumwirkung.

Inaktivierung hämolytischer Sera.

Schon Buchner hatte nun bei seinen Alexinstudien festgestellt, daß die globuliziden Wirkungen des Blutserums ganz ähnlichen Gesetzen gehorchen wie die bakteriziden. Insbesondere zeigt sich die hämolytische Fähigkeit ebenso empfindlich gegen die Einwirkung höherer Temperaturen, wie die keimtötende Kraft des Serums, und erlischt etwa bei halbstündiger Erwärmung auf 55—60°.

Diese Inaktivierbarkeit des Serums war nun von Anfang an eine besondere Schwierigkeit für die osmotischen Theorien. Für die bakteriziden Wirkungen hatte man sich allerdings mit der gewiß wenig plausiblen Annahme über dieselbe hinweggesetzt, daß das Serum erst durch die Erhitzung zu einem guten Nährboden für die Bakterien werde, in dem die nicht assimilierbaren nativen Eiweißkörper bis zu einem gewissen Grade denaturiert und abgebaut würden. Oder man nahm an, daß beim Erhitzen die alkalische Reaktion des Serums herabgesetzt werde und dadurch auch dessen bakterizide Wirkung abnehme.

Für die globuliziden Wirkungen des Serums sind natürlich alle die Erklärungen von vornherein hinfällig. Denn einerseits spielt ja natürlich die Assimilierbarkeit der im Serum enthaltenen Eiweißkörper hier, wo es sich um rote Blutkörperchen handelt, absolut keine Rolle, andererseits ist es unmöglich, die hämolytischen Vorgänge als Alkaliwirkung des Serums zu deuten, da ja die Erythrozyten an die Alkaleszenz des Serums angepaßt sind und da überdies die fünf- bis zehnfache Verdünnung, welche das Serum bei dem Zusatz zur Blutaufschwemmung erfährt, die Möglichkeit jeder derartigen grob osmotischen Störung von vornherein ausschließt. Die Unterschiede der Alkaleszenz und des osmotischen Druckes sind ja bei dem Blutserum der höheren Wirbeltiere, um die es sich zumeist bei diesen hämolytischen Versuchen handelt, stets nur ganz minimale.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß diese globuliziden Serumwirkungen in der Tat auf eine besondere, thermolabile Substanz bezogen werden müssen, und die bereits erwähnten großen Analogien mit den bakteriziden Wirkungen lassen einen ähnlichen Schluß auch für die letzteren als gerechtfertigt erscheinen. Buchners Alexintheorie erhielt daher durch das Studium dieser hämolytischen Phänomene eine nicht zu verachtende Stütze, und dies ist der Grund dafür, daß wir hier noch etwas tiefer in deren Wesen einzudringen versuchen, zumal sich hierbei Befunde ergeben werden, die für die Entwicklung der ganzen Immunitätslehre von größter Bedeutung geworden sind.

Einfluß der Temperatur auf die Hämolyse.

Die blutlösende Wirkung der Sera geht am raschesten und sichersten bei Bruttemperatur, bei 37°, vor sich. Bei niederer Temperatur verläuft die Hämolyse viel langsamer, und bei 0—3°, im Eisschrank, kann man die Röhrchen stundenlang stehen lassen, ohne daß die Spur eines Hämoglobinaustrittes aus den Blutkörperchen zu beobachten wäre.

Absorptionsversuch.

Bringt man nun eine derartige, längere Zeit im Eisschranke gestandene Mischung von Blutkörperchen und Serum auf die Zentrifuge und prüft die klare ungefärbte Flüssigkeit, die sich hierbei ergibt, durch Zusatz frischer Blutkörperchen auf ihre hämolytische Kraft, so findet man bei Einhaltung geeigneter quantitativer Verhältnisse, daß dieselbe vollkommen unwirksam geworden ist. Die abzentrifugierten roten Blutkörperchen müssen also dem Serum irgend einen für die Hämolyse wichtigen Stoff entzogen haben, vielleicht sogar das wirksame Agens selbst, das sogenannte Hämolysin. Ganz analoge Beobachtungen kann man für die bakteriziden Wirkungen des Blutserums anstellen. Setzt man einem bakteriziden Serum eine bestimmte Menge abgetöteter und durch wiederholtes Waschen von den anhängenden Stoffwechselprodukten befreiten Bakterien zu, läßt eine Weile einwirken und entfernt dann die Mikroorganismen wieder durch die Zentrifuge, so ist das Serum nicht mehr imstande, eine Einsaat der gleichen Bakterienart abzutöten. Also auch hier eine Absorption wirksamer Serumbestandteile durch die zugesetzten geformten Elemente. — Mischt man nun aber ein derartiges, durch Absorption unwirksam gewordenes hämolytisches Serum mit einer gewissen Menge inaktivierten, auf 55—60° erhitzten Serums, das an und für sich selbst in sehr großen Dosen keine blutlösenden Eigenschaften besitzt, so beobachtet man nunmehr in vielen Fällen, d. h. bei den Seris vieler Tierspezies, prompte Hämolyse — eine äußerst wichtige Tatsache, die von Ehrlich

und MORGENROTH zuerst festgestellt worden ist und von einer großen Zahl von Nachuntersuchern vollständig bestätigt werden konnte. Das Charakteristische und Auffallende dieses Phänomens liegt also darin, daß zwei für sich allein gegenüber den Blutkörperchen vollkommen inoffensive Flüssigkeiten bei ihrer Vermischung hämolytische Eigenschaften erwerben. Osmotische Störungen und Alkaliwirkungen sind natürlich hier, wo es sich um Vermischung isotonischer Flüssigkeiten von dem für die Blutkörperchen zuträglichen Alkaleszenzgrade handelt, gänzlich ausgeschlossen, und die nächstliegende und einfachste Erklärung, die man für die in Rede stehenden Tatsachen finden kann, ist daher wohl die, daß an der Hämolysinwirkung zwei verschiedene Komponenten beteiligt sind. Die eine derselben, diejenige, welche von den roten Blutkörperchen, wie wir früher gesehen haben, absorbiert wird, müßte hierbei als thermostabil angenommen werden, da sie in dem inaktivierten Serum noch enthalten ist, die andere Komponente hingegen wäre als thermolabil zu denken, und beide in ihrer Vereinigung würden nach dieser Auffassung erst jenes wirksame Agens darstellen, das wir als Hämolysin bezeichnet haben. Aus Gründen, die später noch klarer einleuchten werden, bezeichnen EHRLICH und MORGENROTH die thermolabile Komponente als Komplement, die thermostabile als Ambozeptor oder Zwischenkörper.

Komplexer Bau des Hämolysins.

Komplement und Ambozeptor.

Da, wie früher bemerkt, der thermostabile Anteil des Hämolysins, der Ambozeptor, an die roten Blutkörperchen in der Kälte gebunden werden kann, das labile Komplement jedoch in der Flüssigkeit zurückbleibt, so bietet sich uns eine zweite Modifikation des eben erwähnten Versuches dar, aus welchem wir auf die Komplexität des Hämolysins geschlossen haben. Man bringt frisches, aktives hämolytisches Serum bei 0° mit den gewaschenen Erythrozyten zusammen, zentrifugiert nach zwei Stunden ab und läßt dann die klaren Abgüsse einerseits auf gewöhnliche Blutkörperchen einwirken, andererseits auf solche, welche sich bereits mit dem Ambozeptor beladen haben. Im ersteren Falle bleibt dann die Hämolyse aus, da auf die Blutkörperchen nicht das volle Hämolysin einwirkt, sondern nur das für sich allein nicht lösende Komplement; im zweiten Falle hingegen, wo die Blutkörperchen schon den erforderlichen Ambozeptor gebunden haben, der durch den Zusatz des komplementhaltigen Zentrifugates zu dem ganzen Hämolysin vervollständigt wird, komplettiert wird, wie man sich ausdrückt, sind alle Bedingungen für die Hämolyse erfüllt, die denn auch ohne Zögern vor sich geht. Ein von SACHS, einem Schüler EHRLICHS, mitgeteiltes Beispiel mag der größeren Anschaulichkeit halber hier Platz finden. Die zum Verständnis erforderlichen Daten sind in der Tabelle selbst notiert, so daß wir keine nähere Erläuterung hinzuzufügen brauchen.

(S. Tabelle p. 114.)

Noch ein anderes Verfahren haben EHRLICH und seine Schüler mit großem Erfolge angewendet, um die komplexe Natur der Hämolysine des normalen Blutserums zu demonstrieren. Es gelingt nämlich ohne Schwierigkeit, eine Reihe von Seren zu finden, die zwar selbst nicht imstande sind, gewisse Arten von roten Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen, aber im Verein mit inaktiviertem Serum anderer Tierspezies hämolytisch wirken. Die inaktiven Sera liefern hierbei, nach

Gegenseitige Komplettierung der Sera verschiedener Tierspezies.

Absorption des Kaninchenserums durch Hammelblut bei 0°.

Komplett lösende Dosis Kaninchenserum: 0,25 ccm		
Menge des zur Absorption verwendeten Kaninchenserums	Lösungsfähigkeit der Abgüsse für	
	a) natives Hammelblut	b) Hammelblut, mit inaktiv. Kaninchenserum vorbehandelt
0,6	Spur	komplette Lösung
0,45	0	komplette Lösung
0,35	0	fast komplette Lösung
0,25	0	mäßige Lösung
0,2	0	mäßige Lösung
0,0	0	0

Ehrlichs Ausdrucksweise, die hämolytischen Ambozeptoren, die aktiven Sera hingegen fungieren als Komplementquellen, und so finden sich also bei dieser Versuchsanordnung die zur Hämolyse erforderlichen Komponenten nicht, wie früher, aus dem Serum einer einzigen Tierspezies, sondern aus zwei verschiedenartigen Seren zu gemeinsamer Wirksamkeit zusammen. Um einige Beispiele hierfür anzuführen, so hat Sachs gefunden, daß

1. aktives Meerschweinchen-, Ochsen-, Ziegen- und Hammelserum Komplemente enthält, die den auf Kaninchenblut wirkenden Ambozeptor des (inaktiven) Hundeserums zum vollen Hämolysin vervollständigen;
2. für den auf Kaninchenblut wirkenden Ambozeptor des Ochsenserums wirkt komplettierend: Meerschweinchen-, Kaninchen- und Rattenserum;
3. für den auf Meerschweinchenblut wirkenden Ambozeptor des Rinderserums enthält geeignete Komplemente: Meerschweinchenserum, Menschenserum, Rattenserum, Pferdeserum und in geringerem Grade auch Hammelserum.

Wie man sieht, ist durchaus nicht jede Serumart zur Komplettierung jeder anderen geeignet; insbesondere pflegen die Sera von Tieren, die ihrem zoologischen Verwandtschaftsgrade nach sehr weit voneinander abstehen, wie z. B. die der Vögel und Säugetiere, sich gegenseitig nicht zu aktivieren.

Wirkung des Komplements auf arteigene Blutkörperchen.

Besonders interessant ist aber, daß, wie aus dem letzten der eben angeführten Beispiele hervorgeht, ein Blutserum auch Komplemente enthalten kann, welche durch Vermittlung eines geeigneten fremden inaktiven Serums die arteigenen Blutkörperchen zur Auflösung bringen. So aktiviert frisches Meerschweinchenserum den Ambozeptor des erhitzten Rinderserums und löst infolgedessen die Erythrozyten des Meerschweinchens auf. Da natürlich das aktive Serum für die Blutkörperchen desselben Tieres vollkommen unschädlich ist und auch das inaktive Rinderserum keine lösende Wirkung entfaltet, so demonstriert diese Tatsache noch eindringlicher als die früher vorgebrachten die charakteristische Eigentümlichkeit des Aktivierungsphänomens. Zugleich beweist sie aber, daß das Komplement erst dann auf die Blutkörperchen einzuwirken vermag, wenn es einen geeigneten Ambozeptor vorfindet.

Wenn nun auch für eine große Zahl von Serumarten die komplexe Natur ihres Hämolysins wahrscheinlich gemacht wurde, so hat sich doch für einige derselben dieser Nachweis bis jetzt noch nicht führen lassen. Besonders bei dem so intensiv wirksamen Aalserum sind bis jetzt alle daraufhin abzielenden Versuche gescheitert. Es wäre natürlich nicht undenkbar, daß gerade dieses Hämolysin nicht aus zwei Komponenten bestehen würde, sondern ähnlich wie man dies für die bakteriellen Hämolysine anzunehmen allen Grund hat, nur aus einer einzigen wirksamen Substanz bestehen könnte. Es gibt jedoch eine Reihe von Umständen, welche geeignet sind, die komplexe Natur eines Hämolysins — wenigstens für unsere Untersuchungsmethoden — zu verdecken. Zunächst wissen wir, daß auch die Ambozeptoren nicht absolut unempfindlich gegen höhere Temperaturen sind und daß manche von ihnen schon bei Temperaturen zerstört werden, welche sich nur wenig von der Inaktivierungstemperatur des betreffenden Serums, also derjenigen Temperatur entfernen, bei welcher das Komplement seine Wirksamkeit einbüßt. In solchen Fällen wird natürlich eine Reaktivierung des erwärmten Serums in keiner Weise gelingen, da eben auch der Ambozeptor mit zerstört ist, und das betreffende Hämolysin wird, trotz seiner Komplexität, als einheitlich imponieren. Ein anderer Grund, der den Nachweis der Komplexität sehr erschweren kann, liegt in den Affinitätsverhältnissen zwischen Komplement und Ambozeptor. Wie wir später noch sehen werden, hat man Grund zu der Annahme, daß der Ambozeptor Affinitäten einerseits zu den roten Blutkörperchen, andererseits zu dem Komplement besitzt. Daher sein Name. Nun ist klar, daß das Experiment der Kältetrennung, das wir früher besprochen haben, und das in der Absorption des Ambozeptors durch die Erythrozyten besteht, nur dann gelingen kann, wenn bei dieser Temperatur keine Absorption des Komplements stattfindet. Denn dieses Experiment basiert ja eben auf der Tatsache, daß bei 0° zwar eine starke Affinität zwischen Erythrozyten und Ambozeptor besteht, daß hingegen das Komplement bei dieser Temperatur meist ungebunden bleibt. Ist jedoch in einem speziellen Falle auch bei 0° eine starke Affinität zwischen Ambozeptor und Komplement vorhanden, so wird das letztere mit an die Blutkörperchen gebunden, und alle Trennungsversuche, die diesen Weg beschreiten, müssen notwendigerweise erfolglos bleiben. Dies nur, um zu zeigen, welchen Schwierigkeiten die Hämolysinanalyse unter Umständen begegnen kann.

Schwierigkeit des Nachweises der komplexen Natur der Hämolysine.

Auch für die bakteriziden Substanzen des Serums, für die Alexine BUCHNERS, hat man nun in vielen Fällen die komplexe Zusammensetzung nachweisen können. Schon vor längerer Zeit konnte R. PFEIFFER zeigen, daß inaktiviertes Ziegenserum innerhalb des Meerschweinchenleibes, und zwar in der Bauchhöhle dieses Tieres, seine bakterizide Wirksamkeit wiedererlangt — wie wir heute wissen, findet es eben in dem Peritonealinhalte ein geeignetes Komplement vor, das seinen bakteriziden Ambozeptor zu aktivieren vermag. In vitro hat MOXTER zuerst diesen Versuch PFEIFFERS nachgeahmt und gezeigt, daß inaktives Serum durch Zusatz von nur ganz schwach vibrionenlösendem, verdünntem Bauchhöhlenexsudat eine sehr intensive Wirksamkeit gegenüber dem Vibrio der Cholera asiatica erhält, und NEISSER und WECHSBERG haben die komplexe Natur der Bakteriolysine für eine ganze Reihe von Serumarten nachweisen und dadurch ihre vollkommene Analogie mit den Hämolysinen dartun können. Nicht selten gelingt es hierbei, ähnlich wie bei

Komplexer Bau der Bakteriolysine.

den Hämolysinen, zwei verschiedene, an und für sich unwirksame Sera durch Vermischen zu einem Lysin zu komplettieren, wie dies z. B. Bail an dem für Milzbrandbazillen gänzlich inoffensiven Hundeserum beobachten konnte, das durch kleine Mengen Kaninchenserum sehr kräftige milzbrandtötende Eigenschaften erlangt.

Wie wir noch im weiteren Verlauf dieser Vorlesungen sehen werden, erscheinen auch die auf immunisatorischem Wege erzeugten Hämolysine und Bakteriolysine nach genau demselben Typus gebaut.

Komplexe Natur des Komplements.

In jüngster Zeit hat man nun die Analyse der Serumhämolysine noch weiter treiben und zeigen können, daß auch das Komplement an und für sich schon komplex ist und sich in zwei verschiedene Bestandteile zerlegen läßt. Wie nämlich Ferrata unter Morgenroths Leitung gefunden hat, zerfällt das Komplement bei der Dialyse in zwei Komponenten, deren eine sich in dem hierbei ausfallenden Globulinniederschlag befindet, während die andere in Lösung bleibt. Prüft man nun sowohl die überstehende Flüssigkeit als auch den mit Hilfe von etwas Aqua destillata aufgeschwemmten Niederschlag, so findet man beide für sich allein vollkommen unwirksam und ungeeignet, Ambozeptoren zu einem vollen Hämolysin zu ergänzen. Erst durch ihre Vereinigung wird die Komplementwirkung wieder hergestellt. Bringt man weiterhin beide Komponenten für sich allein mit ambozeptorbeladenen roten Blutkörperchen in Berührung, so zeigt sich nach den Versuchen von Brand, daß nur die im Niederschlag enthaltene Komponente von den Erythrozyten gebunden wird, die gelöst bleibende Komponente dagegen keine direkte Beziehung zu den Blutkörperchen besitzt, sondern erst dann von denselben absorbiert wird, wenn die Niederschlagskomponente bereits vorher gebunden wurde. Hiernach hat es also den Anschein, als ob die letztere erst die Verankerung der gelösten Komponente an die Erythrozyten vermittle, weshalb man die Niederschlagskomponente auch als Mittelstück, die gelöst bleibende Komponente als Endstück des Komplements bezeichnet hat. — Welcher dieser beiden Bestandteile des Komplements für seine Thermolabilität verantwortlich zu machen ist, darüber bestehen noch Meinungsdifferenzen, indem Ferrata nur das Endstück, Brand aber auch das Mittelstück bei der Erhitzung auf 55° C zu Grunde gehen sah.

Mittelstück und Endstück des Komplements.

Chemische Natur der Komplemente.

Was endlich die chemische Natur der Komplemente betrifft, so wissen wir über sie derzeit noch gar nichts Sicheres, wie wir ja bereits bei Besprechung der Buchnerschen Alexintheorie angedeutet haben. Nur das eine mag an dieser Stelle noch erwähnt werden, daß manche Forscher, z. B. von Liebermann, auf Grund ihrer Versuche zu der Ansicht gelangt sind, das hämolytische Komplement sei nichts anderes als ein Gemisch der Serumeiweißkörper mit den im Serum enthaltenen Seifen, also eine Substanz von relativ gut bekannter chemischer Konstitution. In der Tat können künstlich hergestellte, hämolytisch wirkende Seifenalbumingemische, ganz ähnlich wie die echten Komplemente, durch Erwärmen auf 56—60° inaktiviert werden, verlieren beim längeren Stehen und bei der Einwirkung von Säuren oder Alkalien ihre Wirksamkeit, und zeigen auch sonst einige Analogien mit ihnen. Ein genaueres Studium hat jedoch andererseits manche beträchtlichen Unterschiede zwischen beiden wirksamen Prinzipien aufgedeckt, unter anderem z. B., daß es mit diesen künstlichen Komplementen nicht gelingen wollte, hämolytische Ambozeptoren zu aktivieren,

so daß eine Identifizierung derselben miteinander einstweilen noch abgelehnt werden muß.

Es kann nun nicht geleugnet werden, daß manche Autoren anfangs dieser merkwürdigen Synergie zweier für sich allein gänzlich unwirksamer Substanzen, die sich bei allen diesen Untersuchungen über Hämolyse und Bakteriolyse ergab, mit großem Mißtrauen begegneten, zumal eine derartige komplexe Natur wirksamer Agentien ohne Analogien in der Physiologie dastand. Die letzten Jahre haben jedoch auch hierin eine gewisse Wandlung geschaffen. Pawlows Schüler Schepowalnikoff hat nämlich gefunden, daß der Darmsaft die höchst eigentümliche Fähigkeit besitzt, den an und für sich nur sehr schwach wirksamen Pankreassekreten frisch operierter Hunde eine sehr beträchtliche Verdauungskraft zu verleihen. Pawlow hat diese Wirkung auf ein besonderes Ferment bezogen, das er als Enterokinase bezeichnet und das bald darauf im Pasteurschen Institute durch Delezenne eingehender studiert wurde. Wir müssen uns hier versagen, näher auf diese interessanten Untersuchungen des genannten Forschers einzugehen und können hier nur hervorheben, daß dieselben zu ganz ähnlichen Vorstellungen über den Bau dieses Darmfermentes geführt haben, wie sie oben für die Lysine des Serums entwickelt wurden. Hiernach verhielte sich die Kinase genau so wie ein Ambozeptor, der die Verbindung des wirksamen Agens mit der zu peptonisierenden Eiweißsubstanz zu vermitteln hat, während der an und für sich unwirksame Pankreassaft ein Analogon des Komplements darstellen würde. Bemerkt sei nur noch, daß nach Delezenne die Aktivität der Kinase bei 70 bis 72°, die des Pankreassaftes schon bei 66—68° erlischt, so daß sich hier also sogar eine Andeutung des für die Lysine so charakteristischen Unterschiedes in der Thermostabilität der beiden Komponenten vorfindet.

Enterokinase.

Zweifellos sind diese Befunde von größtem Interesse und durchaus geeignet, der durch Ehrlich und seine Schüler angebahnten Auffassung von der Komplexität der wirksamen Serumsubstanzen den Charakter des Außergewöhnlichen zu benehmen. Erwähnenswert ist übrigens, daß nach Untersuchungen von Kyes und Sachs, welche im Ehrlich'schen Institute angestellt wurden, auch eine Reihe von hämolytisch wirkenden Schlangengiften einen ganz analogen komplexen Bau aufzuweisen schien, wobei als Komplement eine chemisch vollkommen bekannte Substanz fungieren sollte, die in sehr vielen tierischen Flüssigkeiten enthalten ist: nämlich das Lezithin.

Komplexität des Schlangengiftes?

Die große theoretische Bedeutung, welche dieser Tatsache zukommt, läßt es berechtigt erscheinen, wenn wir hier noch etwas näher auf dieselbe eingehen. Bereits Flexner und Noguchi hatten die interessante Beobachtung gemacht, daß das Schlangengift als solches auf gewisse rote Blutkörperchen nicht lösend wirkt, sondern daß erst dann Hämolyse eintritt, wenn sich eine zweite — wie man glaubte, nach Art eines Komplementes wirkende — Substanz an der Aktion beteiligt, die u. a. im Blutserum enthalten ist. Da nun aber diese „komplettierende" Funktion des Blutserums, wie Calmette gefunden hat, durch Erhitzung auf 65° und darüber nicht nur nicht zerstört wird, sondern in vielen Fällen sogar eine merkliche Steigerung erfährt, sich also wesentlich anders verhält, als das gewöhnliche Komplement, so lag die Vermutung nahe, daß es sich in diesem Falle um eine Substanz besonderer Art handeln müsse, und in der Tat gelang es, wie erwähnt, Kyes und Sachs, eine solche in dem Lezithin zu entdecken. Das Lezithin des

Schlangengifthämolyse.

„Komplettierende" Wirkung des Lezithins.

Serums ist bekanntlich mehr oder minder fest an Eiweißkörper gebunden und wird erst durch längeres Erhitzen abgespalten und in Freiheit gesetzt. Die Zunahme der komplettierenden Fähigkeit des Serums beim Erwärmen schien hierdurch seine einfache Erklärung zu finden, indem nach der Auffassung der genannten beiden Forscher eben nur das freie Lezithin imstande wäre, den Schlangengiftambozeptor zu einem vollen Hämolysin zu ergänzen. Noch eine andere Tatsache wurde scheinbar durch diese Entdeckung verständlich gemacht. Während nämlich, wie bereits erwähnt, eine Reihe von Erythrozytenarten — u. a. von Ochs, Ziege und Hammel — durch Kobragift für sich allein nicht zur Auflösung gebracht wird, sondern erst der gemeinsamen Wirkung von Schlangengift und komplettierender Substanz zum Opfer fällt, gibt es eine Anzahl anderer Arten von roten Blutkörperchen (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Mensch), welche direkt durch das Kobragift angegriffen werden. Kyes und Sachs führten nun dieses verschiedene Verhalten darauf zurück, daß die Bindung des Lezithins in den verschiedenen Erythrozytenarten keine gleich feste sei, daß dasselbe vielmehr in jenen Blutkörperchen, welche durch das Schlangengift allein aufgelöst werden, so locker gebunden erscheine, daß es für die „Komplettierung" des Kobragiftambozeptors disponibel sei, bei der anderen Gruppe von Erythrozyten dagegen so fest an das Stroma verankert, daß die Avidität des Kobragiftes nicht ausreiche, um die beiden Komponenten zu trennen, aus welchem Grunde dann eben die Aktivierung des Giftes unterbleibe. Im ersteren Falle liefert also die von dem Kobragift angegriffene Blutzelle aus ihrem Stoffbestande selbst jene Substanz, welche ihm zur deletären Wirkung verhilft, weshalb man zu einer Zeit, wo man noch nicht daran dachte, daß es sich um die „komplettierende" Wirkung des Lezithins handle, auch von der Anwesenheit von Endokomplementen in den betreffenden Blutzellen gesprochen hat.

Einfluß der Bindung des Lezithins in den Blutzellen.

„Kobraambozeptor."

Waren diese Tatsachen bereits von großem biologischem Interesse, so schien den weiteren Versuchen von Kyes, die wirksame Substanz, die man sich, wie gesagt, als Verbindung eines Kobraambozeptors mit dem Lezithin vorstellte, auf chemischem Wege zu isolieren, eine ganz besondere Bedeutung zuzukommen. Schüttelt man nämlich eine 1 %ige Lösung des Kobragiftes mit einer Lösung von reinem Lezithin in Chloroform, trennt dann mittels einer schnellaufenden Zentrifuge die wässerige Schicht von der Chloroformschicht und versetzt die letztere mit dem fünffachen Volumen chemisch reinen, über Na destillierten Äthers, so entsteht eine Fällung, welche man für das gesuchte Kobragiftlezithid hielt, während das überschüssige Lezithin im Äther gelöst bleibt. Dieses präsumtive Kobragiftlezithid — das übrigens nur die blutlösende Komponente des Schlangengiftes enthalten sollte, nicht aber die neurotoxische, die unverändert in der wässerigen Schicht zurückbleibt — ist unlöslich in Azeton und Äther, dagegen löslich in Chloroform, Wasser, Alkohol und Toluol, unterscheidet sich also sehr wesentlich von seinen beiden Bestandteilen, dem Kobraambozeptor einerseits, dem Lezithin andererseits. Im Gegensatz zu dem lezithinfreien Kobragift wirkt nun das „Lezithid" auf die Blutkörperchen sämtlicher untersuchter Spezies, gleichgültig ob dieselben disponibles Lezithin enthalten oder nicht, und zwar, was besonders merkwürdig ist, unter beträchtlicher Abkürzung der Inkubationsdauer. Dieses Verhalten beweist anscheinend, daß die Inkubationsperiode bei der Wirkung des Kobragiftes

„Kobragiftlezithid."

auf der langsamen Entstehung des eigentlich toxischen Agens, nämlich des „Kobralezithids", beruht und daher fast vollkommen wegfällt, wenn das Lezithid bereits im fertigen Zustand mit den Blutkörperchen zusammengebracht wird.

Da das „Kobragiftlezithid" keine Biuretreaktion mehr gibt, also von den eiweißartigen Beimengungen vollkommen befreit ist, und überdies die Neigung zeigt, sich beim Stehen der wässerigen Lösung in Form eines mikrokristallinischen Niederschlages abzuscheiden, so schien es also hier zum ersten Male gelungen, einen toxinartigen Körper chemisch rein darzustellen, was natürlich von der größten Bedeutung für die weitere Ausgestaltung der Immunitätslehre gewesen wäre. Leider hat sich jedoch diese Hoffnung als trügerisch erwiesen. Wie nämlich v. DUNGERN und COCA vor kurzem zeigen konnten, ist die Auffassung, die man von dem Chemismus der „Lezithidbildung" gewonnen hatte und die dem Lezithin die Rolle eines aktivierenden Komplements zuschrieb, zweifellos eine irrtümliche gewesen. Denn es handelt sich bei der Entstehung des Kobralezithids gar nicht um die Verbindung eines Ambozeptors des Kobragiftes mit Lezithin, sondern um die Wirkung eines in dem Gifte enthaltenen fettspaltenden Fermentes, welches Lezithin unter Abspaltung von Ölsäure und flüchtigen Fettsäuren zersetzt und aus diesem Lipoid auf solche Weise hämolytisch äußerst aktive Derivate erzeugt. Die von KYES dargestellten Präparate des „Kobragiftlezithids" bestanden nämlich nach den Untersuchungen von v. DUNGERN und COCA lediglich aus einem Gemenge des genannten fettspaltenden Fermentes mit dem ölsäurefreien Rest des Lezithins, dem sogenannten Desoleolezithin, und enthielten außerdem nur mehr oder minder beträchtliche Mengen von Verunreinigungen, die aus dem käuflichen Lezithin stammten. Dementsprechend wurde auch aus verschiedenen Ovolezithinpräparaten ohne Einwirkung von Kobragift eine hämolytische Substanz gewonnen, die sich in allen ihren Löslichkeitsverhältnissen genau ebenso verhielt, wie das „Lezithid". Überdies konnten die genannten beiden Forscher feststellen, daß das Kobraantitoxin nur gegen das native Hämolysin des Schlangengiftes wirkt, nicht aber das „Lezithid", so daß dieses letztere wohl seine Bedeutung für die Immunitätslehre verloren hat und jenen lipoidlöslichen Stoffen zuzurechnen ist, welche nach Art von Saponin, Chloroform oder Äther auf die roten Blutkörperchen einwirken.

Kobralipase.

Alle die früher mitgeteilten hochinteressanten Beobachtungen über die Rolle des Lezithins bei der Schlangengifthämolyse sind somit in einfachster Weise auf die Wirkung jener lezithinspaltenden Kobralipase zurückzuführen, und man hat nur an Stelle des nunmehr fallen zu lassenden Wortes „Lezithid" in unseren früheren Darlegungen den Namen des hämolytisch wirkenden Spaltungsproduktes, nämlich des Desoleolezithins zu setzen, um den Tatsachen völlig gerecht zu werden. Damit erscheint aber natürlich die Analogie zwischen der hämolytischen Komponente des Schlangengiftes und den komplexen Lysinen des Blutserums zunächst vollkommen aufgehoben.

Rolle der Lipoide bei der Hämolyse.

Trotzdem sind aber diese Studien doch nicht ohne Rückwirkung auf die Immunitätsforschung geblieben, indem sie nämlich wieder von einer anderen Seite her die Aufmerksamkeit auf die wichtige Rolle gelenkt haben, die die Lipoide allem Anschein nach bei den hämolytischen

— und vielleicht auch den bakteriolytischen Vorgängen zu spielen haben. Zweifellos darf man nämlich annehmen, daß es besonders Lipoide oder Lipoidverbindungen sind, welche den Austritt der wasserlöslichen Inhaltstoffe der Blutzellen, speziell des Hämoglobins, in das umgebende Medium verhindern. Dementsprechend sind denn auch die exquisit fettlösenden Stoffe, wie Chloroform, Äther usw. vor allen anderen Substanzen befähigt, Hämolyse hervorzurufen, indem sie entweder die mutmaßliche Lipoidhülle der Erythrozyten zerstören, oder in anderer Weise durch ihre lösende Wirkung die Beziehungen der Lipoide zu den übrigen Zellbestandteilen verändern. Aber auch Substanzen von geringer hämolytischer Wirkung, wie z. B. das Lezithin, vermögen unter bestimmten Bedingungen kräftige Hämolyse hervorzurufen, wenn sie nämlich **durch Vermittlung einer anderen, nach Art einer Beize wirkenden Substanz auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen konzentriert werden.** So erklärt sich zum Beispiel die interessante Beobachtung von Landsteiner und Jagic, daß sehr verdünnte kolloidale Kieselsäure, die an und für sich nur Hämagglutination hervorzurufen vermag, zusammen mit verdünnter Lezithinemulsion oder mit frischem Serum stark hämolytisch wirkt, ein Effekt, der in vielen Punkten große Ähnlichkeit mit der gewöhnlichen Serumhämolyse besitzt. Die Kieselsäure würde dabei gewissermaßen die Rolle eines hämolytischen Ambozeptors spielen, und in der Tat ist denn auch Landsteiner der Anschauung, daß dieser Ähnlichkeit mehr als eine bloß oberflächliche Analogie zugrunde liegt, und daß auch die Serum- und Toxinhämolyse auf einer „Beeinflussung von Lipoideiweißverbindungen oder Lipoidhüllen“ der Blutkörperchen beruhe. — Aber auch fettspaltende Fermente, Lipasen, können zur Hämolyse Veranlassung geben, wie wir bereits bei Besprechung des „Kobralezithids“ gesehen haben und wie die Beobachtung von Noguchi zeigt, daß Pankreaslipase bei Gegenwart von Serum, das stets Spuren von Fetten suspendiert enthält, die roten Blutkörperchen der gleichen Tierspezies aufzulösen imstande ist. Daß man unter solchen Umständen daran denken konnte, auch die hämolytischen Serumwirkungen auf die Tätigkeit von Lipasen zurückzuführen, bei welcher Fettsäuren oder seifenartige Verbindungen, kurz Substanzen von blutlösenden Eigenschaften in Freiheit gesetzt werden, war gewiß naheliegend, zumal man ja gerade in dem eben erwähnten Beispiele ein weiteres ausgezeichnetes Analogon für die Tatsache hatte, daß zwei für sich allein unwirksame Substanzen (die Lipase und das Serum) durch ihre Mischung hämolytische Eigenschaften gewinnen können. So halten es denn z. B. Neuberg und Reicher wie v. Liebermann für möglich, daß die hämolytischen Vorgänge durch eine Lipolyse eingeleitet werden, die erst sekundär zur Entstehung der eigentlich wirksamen Stoffe Veranlassung geben würde. — Sind nun auch alle diese und ähnliche Versuche, den Lipoïden eine besondere Rolle bei der Hämolyse zuzuschreiben, kaum über das erste, noch unsicher umhertastende Vorstadium hinausgekommen und noch weit davon entfernt, sich zu einer befriedigenden Theorie der Hämolyse zu verdichten, so ist doch mit ihnen zweifellos eine Forschungsrichtung eingeschlagen worden, von der man manchen näheren Aufschluß über die chemische Natur dieser merkwürdigen Serumwirkungen erwarten darf, und dies mag es rechtfertigen, wenn wir derselben hier wenigstens in Kürze Erwähnung getan haben.

Literatur.

Nuttall, Zeitschr. f. Hyg., Bd. IV, 1888.
Nissen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. VI, 1889.
Buchner, Zentralbl. f. Bakt., Bd. V, 1889.
Ders., Arch. f. Hyg., Bd. X, 1890, Bd. XVII, 1892.
v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903.
Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899 u. 1900.
Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1902 u. 1903.
Moxter, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXVI, 1899.
Bail, Zentralbl. f. Bakt., 1903.
Neisser und Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1901.
Delezenne, Compt. rend. de la soc. de biol., 1901, 1902, 1903.
Schepowalnikoff, Physiologie des Darmsaftes, 1899, zitiert nach Metschnikoff.
Flexner und Noguchi, Journ. of Experim. Medic., 1902.
Calmette, Compt. rend. de l'Acad. des Scienc., 1902.
Kyes und Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1903.
Kyes, Berl. klin. Wochenschr., 1903.
v. Dungern und Coca, Münch. med. Wochenschr., 1907.
Ferrata, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 13.
Brand, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 34.
Hecker, Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie, 1907.
Landsteiner und Jagic, Wien. klin. Wochenschr., 1904.
v. Liebermann, Arch. f. Hyg. 1907, Bd. 62.
Neuberg und Reicher, München. med. Wochenschr., 1907.

IX. Die bakteriziden und globuliziden Serumwirkungen. II.

Unsere bisherigen Betrachtungen über die bakteriziden Wirkungen der Körpersäfte bezogen sich fast ausschließlich auf das Blutserum oder auf defibriniertes Blut und haben daher zunächst nur für diese Flüssigkeiten ihre Gültigkeit. Da nämlich bei der Blutgerinnung und Fibrinabscheidung eine Reihe von Veränderungen mit dem nativen, zirkulierenden Blute vor sich gehen, deren Beziehungen zu der bakteriziden Wirkung nicht ohne weiteres klar sind, so ist natürlich ein Rückschluß von den Bestandteilen des geronnenen Blutes, speziell von dem Serum, auf das sozusagen lebende Blut, wie es in den Gefäßen kreist, nicht ohne weiteres erlaubt, und es muß daher erst Gegenstand einer besonderen Untersuchung sein, ob auch dem letzteren bakterizide Wirkungen zukommen oder nicht.

Präexistenz der Alexine im Blut.

Diese für die Theorie der Immunität zweifellos außerordentlich wichtige Frage war nun längere Zeit hindurch das Objekt lebhaftester Meinungsverschiedenheit zwischen den beiden fast in der ganzen Immunitätslehre einander feindlich gegenüberstehenden Schulen, der deutschen und der französischen. Da METSCHNIKOFF und seine Schüler die Hauptwaffen des Organismus im Kampfe mit seinen mikroskopischen Widersachern in dessen Phagozyten, den mit amöboiden Eigenschaften ausgezeichneten zellulären Elementen des Blutes, sehen und den bakteriziden Wirkungen der Säfte nur eine untergeordnete Bedeutung zuschreiben, so mußte diesen Forschern daran liegen, den Nachweis zu erbringen, daß die zweifellos sichergestellten bakterienfeindlichen Eigenschaften des Serums nicht im nativen Blute präformiert seien, sondern erst bei der Blutgerinnung erworben werden, und zwar durch den hierbei angeblich eintretenden — übrigens durchaus nicht erwiesenen — Zerfall von Leukozyten, welche die wirksamen Substanzen in Freiheit setzen sollten.

Wirkung des Blutplasmas.

In der Tat hat nun GENGOU angegeben, daß Blutplasma, das durch Aufsaugen des Blutes in paraffinierten Röhrchen und rasches Abzentrifugieren der Körperchen erhalten wird und das infolge des Ausbleibens der Gerinnung dem normalen Blute bei weitem näher steht als das Serum, nur ganz unbedeutende bakterizide Wirkungen besitzt und hat daraus den Schluß gezogen, daß die bakterienfeindlichen Substanzen weder im Plasma des Blutes noch in demjenigen der Exsudate zirkulieren, sondern erst durch die Zerstörung der Phagozyten oder durch andere pathologische Vorgänge frei werden.

Diese Behauptung des französischen Forschers steht aber mit einer ganzen Reihe von Tatsachen in Widerspruch, die von den verschieden-

sten Seiten beobachtet wurden und sich gegenseitig auf das erfreulichste stützen und ergänzen.

Wie wir bereits früher einmal erwähnt haben, hat man die Schwierigkeiten, welche sich derartigen Untersuchungen infolge der Gerinnbarkeit des Blutes entgegenstellen, bereits seit langer Zeit dadurch zu umgehen gesucht, daß man den betreffenden Versuchstieren vor dem Aderlaß WITTEsches Pepton, Histon oder Blutegelextrakt in die Venen einspritzte, wodurch bekanntlich die Koagulationsfähigkeit des Blutes aufgehoben wird.

Obwohl nun alle Experimentatoren, die mit dem Peptonplasma gearbeitet haben, dessen bakterizide Kraft übereinstimmend als ziemlich beträchtlich und von der des Serums nicht wesentlich verschieden gefunden haben, wenn nur die eingespritzten Peptonmengen nicht allzu große waren, so möchte ich doch auf diese Versuche weniger Gewicht legen, und zwar deshalb, weil die Einführung derartiger gerinnungshemmender Substanzen in die Blutbahn zweifellos kein gleichgültiger Eingriff ist, sondern eine Vergiftung hervorruft, die bei Steigerung der Dosis sogar zum Tode führen kann und wohl imstande sein dürfte, die bakteriziden Verhältnisse des Blutes zu verändern. In der Tat hat HEWLETT vor kurzem überzeugend dargetan, daß das Peptonplasma keineswegs mit dem normalen Blutplasma auf eine Stufe zu stellen ist. Man kann sich jedoch bei Vögeln durch einen von DELEZENNE angegebenen Kunstgriff, durch den jede Berührung des zu gewinnenden Blutes mit dem umliegenden Gewebe und seinen Säften ängstlich vermieden wird, ein Plasma verschaffen, das ohne jeden Zusatz fremder Stoffe mehrere Wochen lang vollkommen ungeronnen bleibt und daher wohl dem lebenden Plasma denkbarst nahe kommt. Nach Versuchen von HEWLETT ist die bakterizide Kraft dieses Vogelplasmas genau ebenso groß, wie die des zugehörigen Serums.

Vogelblutplasma.

Auf andere sehr ingeniöse Weise haben FALLOISE und LAMBOTTE ein vollkommen unverändertes Säugetierplasma gewonnen, indem sie beim Pferd oder Hund eine Vena jugularis freipräparierten, nach doppelter Ligatur aus dem Körper entfernten und 2—3 Stunden im Eisschrank vertikal hängend aufbewahrten. Nachdem sich die Blutkörperchen am unteren Ende des Gefäßes abgesetzt hatten, wurde das letztere durch eine Ligatur in zwei Hälften geteilt, aus der oberen mittels paraffinierter Pipette das vollkommen flüssige Plasma abgezogen und zur Entfernung etwa noch vorhandener geformter Elemente ausgiebig zentrifugiert. Auch dieses zellfreie Blutplasma erwies sich Choleravibrionen gegenüber genau ebenso wirksam wie das von demselben Tiere stammende Serum, vermochte bei denselben Verdünnungsgraden das typische PFEIFFERsche Phänomen des granulären Bakterienzerfalles hervorzurufen und inaktiviertes Choleraimmunserum zu komplettieren.

Säugetierplasma.

Nach alledem kann also wohl kaum ein Zweifel mehr bestehen, daß wirklich schon im nativen Blutplasma jene Stoffe enthalten und wirksam sind, denen das Serum seine bakterienfeindlichen Eigenschaften verdankt, und daß es nicht erst der Blutgerinnung bedarf, um dieselben in Freiheit zu setzen.

Ganz dasselbe gilt nun auch von den Hämolysinen der normalen Sera, bezw. von den entsprechenden hämolytischen Komplementen. Auch diese finden sich nach den übereinstimmenden Angaben einer ganzen Reihe von Forschern schon in dem möglichst unveränderten Blutplasma

Hämolytische Wirkung des Blutplasmas.

vorgebildet und können daselbst genau in der gleichen Weise nachgewiesen werden, wie wir dies eben für die Bakteriolysine beschrieben haben. Wir wollen daher, um nicht bereits Gesagtes nochmals wiederholen zu müssen, uns mit dieser Feststellung begnügen und nicht näher auf die Details dieser Untersuchungen eingehen. Hingegen können wir uns nicht versagen, auf ein anderes, zu demselben Ergebnis führendes Experiment kurz zu verweisen, welches sowohl wegen seines biologischen Interesses als wegen der Originalität der eingeschlagenen Methodik alle Beachtung verdient.

Komplement im Humor aqueus.

Entfernt man aus der vorderen Kammer eines Kaninchenauges mit Hilfe einer sterilen Spritze den Humor aqueus und prüft denselben auf seinen Gehalt an hämolytischem Komplement, indem man ihn im Verein mit einem kräftigen (durch Immunisierung erzeugten) Ambozeptor auf die betreffende Art von roten Blutkörperchen einwirken läßt, so findet man denselben vollkommen inaktiv. Das normale Kammerwasser des Kaninchenauges ist somit nicht komplementhaltig. Bald nach dem genannten Eingriff füllt sich jedoch die vordere Kammer wieder mit einer Flüssigkeit, die nunmehr ziemlich beträchtliche Komplementmengen enthält, ohne jedoch das Blutserum in dieser Beziehung zu erreichen. Mit der Zeit nimmt dann die komplettierende Fähigkeit des Humor aqueus wieder ab, um etwa nach 12 Stunden vollkommen verschwunden zu sein und normalen Verhältnissen Platz zu machen.

Da nun Gerinnungsvorgänge in diesem Falle vollkommen ausgeschlossen erscheinen und auch das neugebildete Kammerwasser frei von Leukozyten gefunden wird, die nach Metschnikoff allein als Komplementquellen in Betracht kommen könnten, so wird man Sweet wohl recht geben müssen, wenn er in diesem seinem Experimente, das sich technisch an einen ähnlichen Versuch von Levaditi anlehnt, einen indirekten Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Präexistenz der hämolytischen Komplemente erblickt. Sweet erklärt sich die beobachteten Vorgänge ungefähr in folgender Weise: Unter den normalen im Auge herrschenden Druckverhältnissen sind die Blutgefäße imstande, dem im Plasma enthaltenen freien Komplement den Eintritt in die vordere Kammer zu verwehren, daher das Kammerwasser bei der ersten Punktion vollkommen komplementfrei gefunden wird. Durch die Druckherabsetzung, mit welcher nun aber die Aspiration des Kammerwassers notwendigerweise verbunden ist, erweitern sich jedoch die Gefäße und werden infolgedessen abnorm durchlässig, so daß eine komplementhaltige, plasmatische Flüssigkeit in die Kammer eintritt und allmählich den ursprünglichen Druck in derselben wieder herstellt. Da nunmehr die Blutgefäße wieder zu ihrem normalen Verhalten zurückkehren und ihre Undurchgängigkeit für das Komplement wiedergewinnen, so wird die neugebildete abnorme Kammerflüssigkeit stufenweise wieder durch komplementfreien Humor aqueus verdrängt, bis nach etwa 12 Stunden alles wieder beim alten ist.

Auffällig ist nur die eine Tatsache, daß Levaditi bei derselben Versuchsanordnung keine bakteriziden Komplemente in dem neugebildeten Kammerwasser zu entdecken vermochte. Es hat jedoch Schneider diese Beobachtung Levaditis nicht bestätigen können, sondern das zweite Kammerwasser sowohl Typhusbazillen wie Vibrionen gegenüber sehr wirksam gefunden, so wirksam, daß es oft kaum hinter dem Blutserum zurückzustehen schien.

Wenn nun, wie wir gesehen haben, die Existenz freier bakterienfeindlicher Substanzen in dem zirkulierenden Blute als ziemlich sichergestellt gelten kann, so wird man wohl auch annehmen dürfen, daß sie intra corpus zur Wirkung gelangen und die Ursache jener von PFEIFFER und seinen Schülern beobachteten bakteriolytischen Phänomene darstellen.

Allerdings muß hervorgehoben werden, daß auch diese Beobachtungen von französischer Seite nicht unangefochten geblieben sind. METSCHNIKOFF und seine Schüler haben sich nämlich bemüht, darzutun, daß der körnige Bakterienzerfall nur da zustande kommt, wo — wie in der Bauchhöhle — reichliche Leukozytenmengen Zutritt haben und durch ihre Auflösung (Phagolyse), die durch den groben Eingriff der Injektion hervorgerufen wird, Komplemente in Freiheit setzen. Hingegen soll das PFEIFFERsche Phänomen überall da vollkommen ausbleiben, wo, wie im Unterhautzellgewebe oder in Stauungsödemen, gar keine oder doch nur sehr wenige Leukozyten anwesend sind.

Bakteriolyse im Unterhautzellgewebe.

Nachprüfungen haben jedoch ergeben, daß auch an den genannten Orten zweifellos eine extrazelluläre Bakterienauflösung stattfindet, wenn sie auch bei weitem langsamer abläuft als etwa in der Bauchhöhle. Das ist aber auch gar nicht wunderbar, wenn man bedenkt, daß die Zirkulationsverhältnisse ja im Peritoneum bei weitem günstigere sind als in dem relativ schwach vaskularisierten Unterhautzellgewebe oder gar an ödematösen Stellen, und daß daher auch die Komplementzufuhr in der Bauchhöhle jene an den genannten anderen Orten weitaus übertreffen muß. Überdies ist ja ein Stauungstranssudat nicht ohne weiteres mit der Peritoneal- oder Gewebslymphe in Parallele zu stellen, da dasselbe ja zweifellos ganz anderen biologischen Vorgängen seine Entstehung verdankt und sich schon äußerlich durch seinen bei weitem geringeren Eiweißgehalt von den letzteren unterscheidet. Es erscheint daher nur selbstverständlich, wenn solche Transsudate — ganz ähnlich wie der Humor aqueus — sich auch durch ihre Komplementarmut als andersgeartet dokumentieren, und es dürfte daher weder notwendig noch zutreffend sein, zur Erklärung ihrer geringeren bakteriziden Wirksamkeit das Verhalten der Leukozyten heranzuziehen, wo bereits die gröberen anatomischen und physiologischen Unterschiede zum Verständnis ausreichen. Besonderes Gewicht wird ferner von METSCHNIKOFF auf die Beobachtungen BORDETS und LEVADITIS gelegt, nach welchen auch in der Blutbahn immunisierter Tiere kein granulärer Zerfall der Bakterien zustande kommen soll, sondern nur Phagozytose. Es ist jedoch höchstwahrscheinlich, daß dieses Ergebnis nur dadurch vorgetäuscht wurde, daß die Hauptmenge der extrazellulär zugrunde gegangenen Mikroorganismen außerordentlich rasch aus der Blutbahn entfernt wird und somit nur diejenigen Keime zur Beobachtung gelangen können, welche von den Leukozyten aufgenommen wurden und infolgedessen längere Zeit im kreisenden Blute verweilen.

Bakteriolyse im strömenden Blut.

Ebensowenig haltbar dürfte ein weiteres, von METSCHNIKOFF gegen die Bedeutung der extrazellulären Bakterienauflösung vorgebrachtes Argument sein. Bereits bei der Besprechung der Phagozyten haben wir hervorgehoben, daß nach der Injektion einiger Kubikzentimeter Bouillon in die Bauchhöhle des Meerschweinchens zunächst eine energische Phagolyse, ein Zerfall von weißen Blutkörperchen stattfindet, daß hingegen diese Schädigung der Leukozyten ausbleibt, wenn man die Tiere be-

Bakteriolyse in der Bauchhöhle „präparierter“ Tiere.

reits tags zuvor durch eine gleichartige Einspritzung vorbereitet hat. METSCHNIKOFF hat nun beobachtet, daß man bei solchen präparierten Meerschweinchen nach Injektion eines Gemisches von Choleravibrionen und Choleraimmunserum nicht, wie bei normalen Tieren, ausgedehnten körnigen Zerfall der Bakterien, also ein ausgeprägtes PFEIFFERsches Phänomen erhält, sondern daß unter diesen Umständen nur Phagozytose eintritt. Die Deutung, die METSCHNIKOFF dieser seiner Beobachtung gegeben hat, ist nach dem, was wir bereits über die Anschauungen dieses Forschers kennen gelernt haben, leicht vorauszusehen: da bei den mit Bouillon vorbehandelten Tieren keine Phagolyse mehr eintritt, wenn sie eine zweite Injektion erhalten, so werden auch durch den Zellzerfall keine bakteriolytischen Komplemente mehr frei, und es kann daher auch keine extrazelluläre Bakterienauflösung zustande kommen, obwohl die Vibrionen unter dem Einflusse des im Immunserum reichlich enthaltenen bakteriolytischen Ambozeptors stehen.

In der Tat, wäre diese Beobachtung zutreffend, so würde sie gegen die Existenz der freien Komplemente in den tierischen Flüssigkeiten und deren intravitale Wirksamkeit sehr entschieden ins Gewicht fallen, und wir müßten METSCHNIKOFF beipflichten, der das PFEIFFERsche Phänomen lediglich als ein Kunstprodukt betrachtet, das nur dann zustande kommt, wenn durch den im Vergleich zu dem feinen Getriebe des Organismus gewiß außerordentlich rohen Eingriff der Bakterieneinspritzung Leukozyten zertrümmert werden, das aber ausbleibt, wenn diese Schädigung auf irgend eine Weise vermieden wird.

Nun haben aber eine ganze Reihe von zuverlässigen Forschern, unter ihnen PFEIFFER, ABEL und in letzter Zeit ASCHER, die METSCHNIKOFFschen Angaben unter Einhaltung aller notwendigen Kautelen nachgeprüft und haben sich nicht von der Richtigkeit derselben überzeugen können. Auch bei den präparierten Tieren war stets eine massenhafte Granulabildung in der freien Peritonealflüssigkeit, und zwar außerhalb der reichlich angesammelten Leukozyten nachweisbar. Wie selbstverständlich, wurden auch innerhalb von weißen Blutzellen stellenweise solche Granula aufgefunden, aber in relativ so geringer Zahl, daß das Phänomen der Phagozytose hierbei nur als eine ganz nebensächliche Erscheinung gedeutet werden konnte.

Ist hiermit zweifellos der Einwand, welchen METSCHNIKOFF gegen die Lehre von der extrazellulären Bakterienauflösung erhoben hat, als solcher entkräftet, so muß doch andererseits zugegeben werden, daß die ganze Frage auch hierdurch noch nicht als vollkommen erledigt gelten kann. Denn es liegt ja die Vermutung außerordentlich nahe, daß die Resistenz der Leukozyten, die sich in der Bauchhöhle vorbehandelter Meerschweinchen ansammeln, vielleicht denn doch keine so große sein dürfte, als METSCHNIKOFF annahm, und daß bei der Bakterieneinspritzung doch wenigstens ein Teil derselben der Phagolyse verfällt, eine Annahme, deren Richtigkeit übrigens durch besondere Versuche von WOLFF-EISNER erwiesen wurde.

Bedenkt man nun aber, daß es wohl überhaupt kaum möglich sein dürfte, eine Versuchsanordnung zu treffen, gegen welche der besagte Einwurf nicht erhoben werden könnte [1]) und bei welcher sich ein Zer-

[1]) Dies gilt auch von einem geistreich ausgedachten Versuche GRUBERS, welcher die Präexistenz von Komplementen in den Körpersäften dadurch nachzuweisen suchte, daß er Meerschweinchen inaktiviertes hämolytisches Immunserum in die Bauchhöhle einspritzte und zeigte, daß dabei zunächst eine Er-

fall auch nur einiger weniger Leukozyten mit Sicherheit ausschließen ließe, so erkennt man, daß die weitere Verfolgung dieser Gedankengänge schließlich zu ganz ähnlichen Subtilitäten hinführen muß, wie sie uns bei der Erörterung der Phagozytosefrage entgegengetreten sind, und wir werden daher ebensowenig wie dort zu einem wirklich abschließenden Urteile gelangen können, sondern werden uns mit dem bescheideneren „non liquet" begnügen müssen.

Immerhin kann man aber, das bisher Gesagte zusammenfassend, betonen, daß

1. schon die möglichst unveränderten Körperflüssigkeiten sicher freie Komplemente enthalten, daß
2. auch an leukozytenarmen Körperstellen zweifellos eine extrazelluläre Bakterienauflösung beobachtet werden kann und daß
3. Metschnikoffs Argumente gegen die Bedeutung des Pfeiffer'schen Phänomens nicht als zwingend angesehen werden können.

Einstweilen dürfte daher wohl für die deutschen Immunitätsforscher kein Grund vorliegen, von ihren Anschauungen über die extrazelluläre Bakteriolyse abzugehen.

Ursprung der Serumkomplemente.

Woher stammen nun die bei den Serumwirkungen beteiligten Komplemente und Ambozeptoren?

Wir haben bereits mehrfach Gelegenheit gehabt, hervorzuheben, daß Metschnikoff ihren Ursprung in die Leukozyten verlegt, und zwar stützte sich dieser Forscher hierbei sowohl auf Arbeiten, die aus der Schule Buchners, wie auf solche, die aus seinem eigenen Laboratorium hervorgegangen sind. Ohne auf die historische Entwicklung dieser Lehre näher einzugehen, wollen wir hier nur die hauptsächlichsten Tatsachen kennen lernen, welche hierfür zu sprechen schienen.

Erzeugt man bei Kaninchen durch intrapleurale oder intraperitoneale Injektion von Aleuronatbrei sterile, leukozytenreiche Exsudate und prüft dieselben auf ihre bakterizide Wirksamkeit, so findet man, daß sie sich häufig dem Blute und Blutserum desselben Tieres beträchtlich überlegen erweisen. Beistehende Tabelle, welche eine Versuchsreihe Buchners wiedergibt, die mit Bacterium coli angestellt wurde, läßt diesen Unterschied deutlich erkennen.

Bakterizider Versuch mit Bacterium coli.

Proben	Aussaat	nach 2 Stunden	nach 6 Stunden	nach 24 Stunden
Blutserum	26 250	2760	6360	∞
Exsudat, unverändert . .	24 120	3600	70	87
Exsudat, gefroren . . .	22 800	480	30	17
Exsudat, auf 60° erwärmt	28 560	sehr zahlreich	∞	—
Blutserum, auf 60° erwärmt	17 280	sehr zahlreich	∞	—

höhung, dann aber eine rapide Erniedrigung der Erythrozytenmenge im Blute (von 5,5 Millionen auf 0,9—0,8 Millionen im Kubikmillimeter) auftritt, welch letztere mit einer intensiven Hämoglobinurie einhergeht und schließlich zum Tode führt, also wohl auf eine Zerstörung großer Mengen von roten Blutkörperchen zurückgeführt werden muß.

Metschnikoffs Schüler Levaditi nimmt jedoch auch in diesem Falle nicht eine extrazelluläre Auflösung der Erythrozyten an, sondern läßt dieselben vorwiegend in den Phagozyten zugrunde gehen.

Daß bei diesen Versuchen nicht etwa phagozytäre Vorgänge als Ursache der beobachteten Keimverminderung anzusehen waren, das beweist die starke bakterizide Wirkung jener Exsudatproben, welche frieren gelassen und wieder aufgetaut worden waren, und deren Leukozyten, wie die genaue mikroskopische Betrachtung lehrte, durch diese Prozeduren ihre Lebens- und Bewegungsfähigkeit eingebüßt hatten.

Setzt man derartige stark bakterizide Exsudate zu aktivem Serum hinzu, so wird dessen keimtötende Wirksamkeit noch erheblich gesteigert. Aber auch eine Vermehrung der Leukozyten des Blutes, eine Hyperleukozytose, wie sie durch Einspritzung der verschiedensten Substanzen künstlich hervorgerufen werden kann, hat einen ganz ähnlichen Effekt und vermehrt die bakteriziden Kräfte des Serums mehr oder weniger beträchtlich, so daß also zweifellos eine Beziehung zwischen dem Leukozytengehalt und der Wirksamkeit der betreffenden Flüssigkeiten zu bestehen scheint.

Zentrifugiert man nun aus einem solchen Aleuronatexsudat, das fast ausschließlich polynukleäre Elemente oder Mikrophagen enthält, die weißen Blutkörperchen ab, wäscht sie so lange mit physiologischer Kochsalzlösung, bis sie von den anhaftenden Flüssigkeitsspuren vollkommen befreit sind und tötet sie dann durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen ab, so geben die Zellen bei längerer Digestion im Brutschranke reichliche Mengen bakterizider Substanzen ab, welche, wie die des Serums, bei höherer Temperatur ihre Wirksamkeit verlieren, also inaktiviert werden.

Bakterizide Leukozytenstoffe.

Da man zunächst keinen Grund dazu hatte, an der Identität dieser aus den weißen Blutkörperchen ausgelaugten bakterienfeindlichen Stoffe mit den Bakteriolysinen des Serums zu zweifeln, so schien durch diese Versuche der leukozytäre Ursprung der letzteren zweifellos recht wahrscheinlich gemacht.

Rolle der Mikrophagen.

Gengou hat die eben dargelegten von Bail, Hahn, Schattenfroh und anderen Forschern festgestellten Tatsachen vollauf bestätigt und hat eine neue sehr interessante Beobachtung hinzufügen können. Wie bereits erwähnt, bestehen die nach Aleuronateinspritzung angesammelten Exsudate fast ausschließlich aus Mikrophagen, also aus kleinen polymorphkernigen Leukozyten. Verschafft man sich nun aber Exsudate, die reich an Makrophagen sind, was ohne Schwierigkeit gelingen soll, wenn man Kaninchen ausgelaugte Meerschweinchenerythrozyten in die Pleurahöhle injiziert, und extrahiert die abzentrifugierten und gewaschenen Blutzellen in derselben Weise, wie wir dies eben für die Mikrophagen der Aleuronatexsudate beschrieben haben, so findet man die so erhaltenen Flüssigkeiten nur ganz schwach bakterizid oder sogar vollkommen wirkungslos. Es scheint also, daß nur die polynukleären Leukozyten als Quelle der bakteriziden Substanzen des Serums anzusehen sind, daß hingegen die mononukleären Makrophagen entweder gar keine oder nur sehr wenig bakteriolytische Komplemente produzieren.

Rolle der Makrophagen.

Dagegen sollen die Makrophagen nach Metschnikoffs Schüler Tarassewitsch die Ursprungsstätte der hämolytischen Komplemente darstellen, so daß sich also folgendes sehr einfache Schema ergeben würde:

A. Mikrophagen: nehmen, wie wir in dem Kapitel über Phagozytose gesehen haben, mit Vorliebe Bakterien auf; produzieren ein bakteriolytisches Komplement. (Mikrozytase nach Metschnikoffs Nomenklatur.)

B. Makrophagen: nehmen besonders tierische Zellen, unter anderem rote Blutkörperchen, in ihr Inneres auf; produzieren ein hämolytisches Komplement. (Makrozytase.) Beide „Zytasen" sollen dabei ihre Wirksamkeit sowohl innerhalb der Phagozyten (also bei der Verdauung und Auflösung der aufgenommenen Formelemente) als auch außerhalb derselben (in Form der Serumhämolyse bezw. Bakteriolyse) zu entfalten imstande sein, so daß also die Zerstörung fremdartiger Zellen stets durch ein und dieselbe wirksame Substanz bedingt wäre, gleichgültig, ob sie sich intrazellulär oder extrazellulär abspielt.

Leider hat jedoch eine aus dem Ehrlichschen Institut hervorgegangene Arbeit von Korschun und Morgenroth gezeigt, daß Tarassévitsch bei seinen Versuchen über die Makrozytase einer Täuschung unterlegen ist und daß die von ihm aus makrophagenhaltigen Organen gewonnenen Extrakte zwar hämolytische Eigenschaften besitzen, daß die wirksamen Substanzen derselben sich aber durch ihre Resistenz gegen einstündiges Erhitzen auf 100°, durch ihre Alkohollöslichkeit, durch die mangelnde Komplexität ihrer Wirkung sehr wesentlich von den Komplementen des Blutserums unterscheiden. Überdies hat Neufeld durch eine sehr einleuchtende Überlegung dargetan, daß die Leukozyten hier unmöglich als Komplementquelle in Betracht kommen können, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil sie selbst intra vitam gar kein hämolytisches Komplement enthalten. Verfolgt man nämlich das Schicksal von ambozeptorbeladenen und innerhalb der Phagozyten gelegenen roten Blutkörperchen, so findet man, daß ihre Auflösung und Verdauung ganz unvergleichlich viel langsamer vor sich geht, als ihre Hämolyse im zellfreien Serum, ja daß selbst nach Stunden und sogar nach mehreren Tagen noch völlig erhaltene Erythrozyten innerhalb der Freßzellen gelegen sein können, während sich die sensibilisierten roten Blutkörperchen im Serum schon bei Anwesenheit außerordentlich geringer Komplementmengen binnen wenigen Minuten vollkommen auflösen. Diese von allen Beobachtern festgestellte Tatsache ist aber mit der Annahme unvereinbar, daß die Leukozyten die Komplementbildner darstellen und das Komplement erst durch Sekretion oder durch ihren Zerfall an das Serum abgeben, denn dann müßten sie dasselbe notwendigerweise in bedeutend größerer Konzentration enthalten als das Serum, derart, daß ein Makrophag nach den Berechnungen von Neufeld imstande sein müßte, 8000—10000 sensibilisierte Blutkörperchen fast momentan aufzulösen. Da dies, wie gesagt, durchaus nicht der Fall ist, so wird man Neufeld recht geben müssen, der die intrazelluläre und extrazelluläre Zerstörung der Blutkörperchen für zwei völlig voneinander verschiedene Vorgänge erklärt und die erstere für einen vitalen Verdauungsprozeß anzusehen geneigt ist, der sicher ohne Beteiligung von Komplement verläuft. Wir besitzen daher gegenwärtig keine sicheren Anhaltspunkte dafür, an welcher Stelle die hämolytischen Komplemente gebildet werden.

Fehlen hämolytischen Komplements in lebenden Leukozyten.

Aber auch über die Herkunft der bakteriolytischen Serumstoffe sind, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, die Akten heute noch keineswegs geschlossen. Es haben sich nämlich im Laufe der Zeit immer mehr Tatsachen herausgestellt, welche mit der ursprünglich angenommenen Identität der Leukozyten- und der Serumstoffe unvereinbar erscheinen. Zwar, daß die wirksame Substanz der Leukozytenextrakte,

Verschiedenheit der bakteriziden Serum- und Leukozytenstoffe.

wie schon SCHATTENFROH gefunden hatte, wesentlich hitzebeständiger ist, als die des Serums, wird man wohl nicht allzu hoch anschlagen dürfen, da ja die Inaktivierungstemperatur wirksamer Stoffe, z. B. der Fermente, sehr beträchtlich mit der Natur des umgebenden Mediums, speziell mit seinem Salzgehalt, zu schwanken pflegt. Auffallender ist schon, daß die Wirkung der Leukozytenextrakte meist eine wesentlich langsamere ist als die des Serums, und nicht an die Anwesenheit von Neutralsalzen geknüpft erscheint, die ja, wie wir bereits wissen, bei den Serumbakteriolysinen eine so wichtige Rolle spielen. Auch daß man die keimtötenden Eigenschaften des Serums gewissen Bakterien gegenüber durch wiederholtes Schütteln mit Äther aufheben kann, während die Leukozytenextrakte hierbei nichts von ihrer Wirksamkeit einbüßen, läßt sich wohl kaum mehr mit der Annahme vereinen, daß es sich in beiden Fällen um identische Stoffe handelt. Von ausschlaggebender Bedeutung erscheint jedoch die von verschiedenen Seiten gemachte Beobachtung, daß gerade solchen Bakterienarten gegenüber, die, wie der Typhusbazillus, der Choleravibrio oder der Vibrio METSCHNIKOFF, für die bakteriziden Serumwirkungen sehr empfänglich sind, die Leukozytenextrakte oft vollkommen versagen.

Alle diese Tatsachen haben denn auch eine ganze Reihe von Forschern bewogen, die Identität der bakterienfeindlichen Leukozytenstoffe mit den Alexinen strikte zu leugnen und damit auch den leukozytären Ursprung der letzteren als zum mindesten unbewiesen abzulehnen. Aber auch als Quellen der bakteriolytischen Komplemente kommen die Leukozyten nach den neuesten Untersuchungen nicht oder wenigstens nicht ausschließlich in Betracht. Denn ASCHER, PETTERSSON, KORSCHUN konnten zeigen, daß in den Leukozyten keine Stoffe enthalten sind, die imstande wären, inaktives Cholera- oder Typhusimmunserum zu komplettieren. Allerdings konnten auch andere Organe in diesen Fällen nicht mit Sicherheit als Komplementbilder angesprochen werden, so daß also die Frage nach der Ursprungsstätte dieser wirksamen Stoffe derzeit noch keine befriedigende Antwort erhalten kann.

Sind also alle diese zum Teil recht mühevollen Versuche, die Quellen der bakteriziden Serumstoffe aufzudecken, wie man sieht, gescheitert, so haben sie doch ein anderes und zwar prinzipiell außerordentlich wichtiges Ergebnis gehabt.

Sie haben uns nämlich gelehrt, daß die bakteriziden Substanzen des Blutserums, mit denen man sich lange Zeit fast ausschließlich beschäftigt hatte, keineswegs die einzigen keimfeindlichen Stoffe des tierischen Organismus darstellen, sondern daß man neben ihnen noch bakterizide Leukozytenstoffe von z. T. recht bedeutender Wirksamkeit zu unterscheiden hat, die in vielen Eigenschaften wie in der Komplexität ihres Baues, ihrer Unlöslichkeit in Alkohol und Äther, ihrer Zerstörbarkeit durch die Siedehitze, mit den Serumalexinen übereinstimmen, in anderen aber von ihnen wesentlich abweichen. PETTERSSON, der diesen wirksamen Substanzen der Leukozytenextrakte eine Reihe von wichtigen Untersuchungen gewidmet hat, hat vorgeschlagen sie zum Unterschied von den Bakteriolysinen des Blutserums als Endolysine zu bezeichnen. Außerdem hat PETTERSSON aber auch noch alkohollösliche kochbeständige Stoffe von keimtötender Wirkung aus den weißen Blutkörperchen isolieren können.

Endolysine

Alexine als Sekretions- oder Zerfallsprodukte der Leukozyten.

Noch einer Streitfrage müssen wir hier kurz Erwähnung tun, die sich an die oben besprochenen Studien über die Herkunft der „Alexine" aus den Leukozyten angeschlossen hat. Während nämlich METSCHNIKOFF, wie wir gesehen haben, die bakteriziden Substanzen nur durch Zerfall der weißen Blutkörperchen frei werden ließ, deren Übergang in das Blut somit als einen Absterbevorgang auffaßte, suchten BUCHNER und seine Schüler darzutun, daß dieselben auch durch einen Sekretionsvorgang, nach Art von Verdauungssäften, von den lebenden und intakten Zellen abgesondert werden können. Man suchte diesen Nachweis dadurch zu erbringen, daß man Leukozyten in inaktiviertem Serum fremder Tierspezies aufschwemmte und zeigte, daß das Gemisch allmählich bakterizide Eigenschaften annahm. Da die Leukozyten in dem inaktiven Serum keinerlei Schädigung erleiden sollten, welche deren Tod und Auflösung hätten bedingen können, so folgerte man, daß sie jene bakteriziden Substanzen nur auf dem Wege einer aktiven Sekretion abgeschieden haben konnten. Nach unseren früheren Ausführungen ist es wohl klar, daß damit die Beweisführung wieder auf ein Gebiet hinübergespielt wurde, auf welchem selbst die subtilsten Experimente nicht zu einer Entscheidung führen können, und in der Tat hat denn auch METSCHNIKOFF sofort gegen diese Versuche der BUCHNERschen Schule seinen stereotypen, diesmal aber wohl sehr berechtigten Einwand erhoben, daß fremdes Serum auch nach dem Erhitzen eben keine ganz unschädliche Flüssigkeit für so zarte Gebilde sei, wie es die Leukozyten darstellen. Da überdies die Zahl der intakten und lebenden Leukozyten bei diesen Versuchen nach TROMMSDORF nur 60—80 % der Gesamtmenge betrug, also schlimmstenfalls 20—40 % derselben abgestorben sein konnten, so wird man wohl zugeben müssen, daß der versuchte Beweis für die Sekretionstheorie in der Tat mißlungen war.

Ich möchte übrigens hier hervorheben, daß meines Erachtens der Frage, ob die Bakteriolysine durch Sekretionsvorgänge oder durch Zellzerfall in Freiheit gesetzt werden, doch nur eine ziemlich untergeordnete Bedeutung zukommt. Der Grund, weshalb BUCHNER die Sekretionstheorie so sehr am Herzen lag, ist wohl darin zu suchen, daß er befürchtete, die wichtige Rolle der von ihm so eingehend studierten Serumwirkungen im Kampfe gegen die Infektionserreger könnte geschmälert erscheinen, wenn sich die aktiven Stoffe als Zerfallsprodukte der Leukozyten herausstellen würden.

Bedenkt man nun aber, daß zweifellos schon im normalen Stoffwechselgetriebe des Organismus Leukozyten zu Grunde gehen und ihre bakteriolytischen „Endoenzyme" an das Blut abgeben können, daß ferner auch in Exsudaten, welche sich infolge lokaler Bakterieninvasion ansammeln, sicher ein Teil der fragilen zelligen Elemente unter dem Einflusse der bakteriziden Giftstoffe — z. B. der Leukozidine — der Auflösung verfällt, so leuchtet wohl ein, daß zu der obigen Befürchtung keinerlei Grund vorhanden ist. Denn, wie HAHN bei einer Gelegenheit sehr richtig hervorhebt, der Punkt, um den sich die Frage dreht, ist nur der: „Ist die Vernichtung der Bakterien an die Gegenwart der lebenden Zelle gebunden, kann diese Wirkung nur direkt von der organisierten Substanz ausgehen, oder sind die bakteriziden Substanzen auch von den Leukozyten abtrennbar, kann die bakterizide Wirkung auch ohne die Gegenwart der lebenden Zelle, durch gelöste Stoffe, die von den Leukozyten ausgeschieden werden, erfolgen?"

Ist das letztere der Fall, wie wir durch unsere Ausführungen zum mindesten wahrscheinlich gemacht zu haben glauben, dann erscheint der spezielle Vorgang, durch welchen die Bakteriolysine in die Körpersäfte gelangen, ziemlich irrelevant, vorausgesetzt nur, daß er schon physiologischerweise stattfindet und einen gewissen Gehalt an wirksamen Substanzen in diesen Flüssigkeiten aufrecht erhält. Dieser Forderung dürfte aber die Annahme eines konstant vor sich gehenden Leukozytenzerfalles im Organismus wohl genau ebenso Genüge leisten, wie die Sekretionstheorie.

In neuerer Zeit hat jedoch Schneider einige außerordentlich interessante Beobachtungen gemacht, welche denn doch ziemlich überzeugend für eine Sekretion von bakterienfeindlichen Stoffen durch die Leukozyten zu sprechen scheinen. Zunächst konnte Schneider zeigen, daß Leukozyten von Kaninchen, Meerschweinchen, Hühnern und Gänsen bei etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang andauernder Digestion mit physiologischer Kochsalzlösung, die eine Beimischung von 5⁰/₀ inaktiven Serums enthält, an ihre Suspensionsflüssigkeit große Mengen bakterizider Substanz abgeben. Die Leistungsfähigkeit der weißen Blutkörperchen war unter diesen Versuchsbedingungen eine so bedeutende, daß selbst nach drei, ja nach fünf aufeinander folgenden Extraktionen noch immer aktive Stoffe aus ihnen gewonnen werden konnten. Wurden nun aber die Leukozyten während der Dauer des Digestionsversuches in gut verschlossenen Röhrchen gehalten, die mit gewaschener Kohlensäure angefüllt waren, so blieb die Abgabe der bakteriziden Stoffe vollkommen aus, die erhaltenen Extrakte erwiesen sich als vollkommen inaktiv und gestatteten den eingesäten Bakterien eine fast uneingeschränkte Vermehrung. Daß die Leukozyten aber nicht etwa durch die Einwirkung der Kohlensäure getötet worden waren, sondern sich nur in einem vorübergehenden Zustand von Asphyxie befanden, war nicht schwer zu zeigen. Wurden dieselben nämlich in ein neues kohlensäurefreies Röhrchen übertragen und wurde ihnen Zeit gelassen, sich aus ihrer Narkose zu erholen, so erlangten sie nicht nur ihre vorübergehend geschädigten phagozytären Fähigkeiten wieder, sondern sie vermochten auch von neuem wieder bakterizide Stoffe an die Serumkochsalzlösung abzugeben. Daß dieses schöne Experiment kaum anders als im Sinne einer aktiven Sekretion der bakterientötenden Stoffe durch die Leukozyten gedeutet werden kann, muß zugegeben werden.

Nach der Annahme von Gruber und Futaki hätte man sich diesen Vorgang dabei so vorzustellen, daß in dem Blutserum, aber auch in anderen Körperflüssigkeiten ein besonderer Stoff, ein Stimulin, vorhanden sei, das die Leukozyten zur Absonderung der bakteriziden Substanzen reize. Ob dabei diese aktiv sezernierten Leukozytenstoffe, die Schneider als Leukine bezeichnet, mit den in etwas gewaltsamerer Weise isolierten Petterssonschen Endolysinen identisch sind, ist heute noch nicht mit Sicherheit zu sagen. Jedenfalls sind sie, wie diese, relativ thermostabil und haben sie nichts mit den bakteriziden Stoffen des Blutserums zu tun.

„Leukine".

Was nun aber den Leukinen bezw. Endolysinen eine ganz besondere Bedeutung verleiht, ist die Tatsache, daß sie nicht etwa nur im Reagenzglasversuch eine Rolle spielen, sondern daß sie zweifellos auch bereits im Tierkörper zur Wirkung gelangen. Schon vor einigen Jahren haben Gruber und Futaki ge-

zeigt, daß solche bakterizide Stoffe leukozytären Ursprungs in der Zellgewebslymphe enthalten sind, die man mit Leichtigkeit in größerer Menge gewinnen kann, wenn man etwas sterile Gaze oder Watte unter die Haut eines Versuchstieres bringt, und nach 1—2 Stunden wieder aus der Hauttasche entfernt. Durch Auspressen und Zentrifugieren kann man aus dem vollgesogenen Bäuschchen dann eine Flüssigkeit erhalten, die je nach der zum Versuche benutzten Tierspezies sich verschieden verhält und z. B. beim Huhne Milzbrandbazillen gegenüber eine sehr bedeutende keimtötende Wirkung entfaltet, beim Kaninchen und besonders beim Meerschweinchen aber fast jeder anthrakoziden Wirkung entbehrt. Wie leicht nachzuweisen war, stammen diese bakterienfeindlichen Stoffe der Gewebslymphe des Huhnes nicht etwa aus dem subkutanen Bindegewebe, auch nicht aus dem Blutserum, das bei diesem Tiere fast wirkungslos für Milzbrandbazillen ist, sondern lediglich aus den Leukozyten, und zwar erwiesen sich die letzteren bei kurzdauernder Digestion mit frischem oder aktivem Hühnerserum oder mit Stauungsödemflüssigkeit als eine fast unerschöpfliche Quelle milzbrandfeindlicher Stoffe. Dagegen zeigten sich die Leukozyten des Kaninchens bei der Digestion mit der in der oben geschilderten Weise gewonnenen Gewebslymphe ganz unvergleichlich ärmer an anthrakoziden Substanzen, so daß hiermit also eine befriedigende Erklärung für die verschiedene Wirksamkeit der Gewebsflüssigkeiten bei den genannten Tierspezies gefunden erscheint, die, wie wir noch sehen werden, von größter Bedeutung für ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Milzbrandbazillus sein dürfte.

„Stimulierende" Wirkung der Gewebslymphe.

Von ganz besonderem Interesse ist nun aber die weitere Tatsache, daß Stauungslymphe sich als ein bedeutend wirksameres Mittel herausstellte, um den Kaninchenleukozyten ihre spärlichen milzbrandfeindlichen Stoffe zu entziehen, als die einfache Wattelymphe, und daß dementsprechend nach den Versuchen von Schneider auch vom Kaninchen und Meerschweinchen stark bakterizide und gegen Milzbrandbazillen, Typhusbazillen und Staphylokokken aktive Gewebsflüssigkeiten gewonnen werden konnten, wenn die Extremitäten der Versuchstiere der Bierschen Stauung unterworfen wurden.

„Stimulierende" Wirkung der Stauungslymphe.

Wie es scheint, enthält also das Stauungsödem mehr von jenen hypothetischen Stimulinen Grubers und Futakis, die die Leukozyten zur Abgabe ihrer keimfeindlichen Sekrete zeigen sollen, als die gewöhnliche „Wattelymphe" und Schneider ist denn auch geneigt, gerade in diesen Eigenschaften der Ödemflüssigkeiten einen der wichtigsten Heilfaktoren bei der Bierschen Stauung zu erblicken, der zu einer lokalen Anhäufung bakterizider Leukozytenstoffe führen muß.

Aber auch mit den eben besprochenen Leukinen oder Endolysinen ist die Zahl der bakterienfeindlichen Stoffe des Organismus noch nicht erschöpft. Gruber nnd Futaki haben nämlich beobachtet, daß das unter besonderen Kautelen gewonnene Blutplasma der Ratte und und des Kaninchens Milzbrandbazillen gegenüber vollkommen wirkungslos ist, während das demselben Blute entstammende Serum, wie dies ja seit langem bekannt ist, starke anthrakozide Eigenschaften besitzt. Da nun aber dieses für Milzbrandbazillen vollkommen unschädliche Blutplasma bei diesen Versuchen sowohl gegen rote Blutkörperchen wie gegen Typhusbazillen volle Wirksamkeit entfaltete, also den gleichen Gehalt an Hämolysinen und Bakteriolysinen aufwies, wie das Serum, so mußte hieraus notwendiger Weise der doppelte Schluß abgeleitet

werden, daß einerseits die anthrakozide Wirkung des Serums nichts mit seinen sonstigen bakteriziden Eigenschaften zu tun hat, und daß andererseits das lebende Blut bezw. Blutplasma frei von milzbrandfeindlichen Stoffen ist. Es konnte keinem Zweifel unterliegen, daß diese Stoffe erst bei der Gerinnung des Blutes freiwerden und sich dem Serum beimischen und tatsächlich gelang es denn auch GRUBER und FUTAKI bei ihren weiteren Untersuchungen festzustellen, woher diese Stoffe stammen. Der nächstliegende Gedanke, daß es sich um Substanzen leukozytären Ursprungs handeln könnte, mußte bald aufgegeben werden. Wurden dagegen gut gewaschene Blutplättchen des Kaninchens oder der Ratte, wie sie durch fraktioniertes Zentrifugieren aus Zitratblut leicht frei von anderen geformten Blutelementen gewonnen werden können, mit Watte- oder Stauungslymphe oder auch mit bei 65° inaktiviertem Serum zusammengebracht, so vermochten sie diesen Flüssigkeiten binnen kürzester Zeit kräftige anthrakozide Wirksamkeit zu erteilen. Auf andere Bakterienarten, wie auf Erythrozyten, vermochten diese Plättchenstoffe aber nicht einzuwirken, ein Beweis, daß es sich hier nicht um die gewöhnlichen Serumbakteriolysine, sondern um besondere Stoffe sui generis handelte. Wie die milzbrandfeindliche Substanz des Serums waren auch diese Blutplättchenextrakte bei 56° C thermostabil und es kann nach alledem kaum zweifelhaft sein, daß das Serum der genannten Tiere seine Wirksamkeit gegenüber dem Anthraxbazillus in der Tat diesen Plättchenstoffen verdankt, die offenbar erst bei dem Gerinnungsvorgange des Blutes in Lösung gehen.

Bakterizide Stoffe der Blutplättchen.

Fassen wir alle die bisher besprochenen bakteriziden Schutzstoffe der Körpersäfte unter dem Namen der Alexine zusammen, eine Begriffserweiterung, die wohl gestattet sein dürfte, da sie zweifellos im Sinne der ursprünglichen Wahl dieses Namens gelegen ist, so hätten wir also dreierlei Arten von Alexinen zu unterscheiden.

1. Serumalexine, i. e. die eigentlichen Bakteriolysine.
2. Leukozytenalexine, je nach der Art ihrer Gewinnung als Leukine oder Endolysine bezeichnet.
3. Blutplättchenalexine.

Nachdem wir nun die Grundtatsachen der bakteriziden Wirkungen des Serums und der Gewebsflüssigkeiten in großen Zügen kennen gelernt haben, drängen sich uns sofort eine Reihe weiterer Fragen auf, welche uns wieder zu der Betrachtung des infizierten tierischen Organismus zurückführen.

Serumwirkung beim infizierten Tier.

Die Studien, deren Ergebnisse wir bisher kurz mitgeteilt haben, bezogen sich lediglich auf das gesunde Individuum. Wie verhalten sich jedoch die bakteriziden Kräfte des Blutes beim erkrankten, insbesondere beim infizierten Tiere?

Diese Frage ist von einer Reihe von Autoren für die Milzbrandinfektion experimentell in Angriff genommen worden und hat zunächst von den verschiedenen Seiten eine ziemlich widersprechende Beantwortung erfahren. Allmählich haben sich jedoch die Anschauungen geklärt, die einander scheinbar ganz unvermittelt gegenüberstehenden Versuchsergebnisse der Experimentatoren konnten unter gemeinsame Gesichtspunkte gebracht werden, und es dürfte heute folgende Darstellung des Sachverhaltes gegeben werden können.

Milzbrandinfektion beim Kaninchen.

Die Milzbranderkrankung des Kaninchens ist zunächst, wie auch CONRADI hervorgehoben hat, eine rein lokale. WILDE, der eine, wie es scheint, abschließende Untersuchung über diese Frage veröffentlicht hat, schildert den Verlauf dieser Infektion in ungefähr folgender Weise: Ganz unabhängig vom Infektionsmodus gelangen die Milzbrandbazillen schon sehr bald in die Kapillaren der inneren Organe, besonders der Milz, welche ihnen wohl besonders günstige Wachstumsbedingungen bieten müssen; bei der hier erfolgenden Vermehrung werden immer einzelne der aus den Kapillaren in größere Gefäße hineinwuchernden Bazillen vom Blutstrom losgespült und gelangen so in das zirkulierende Blut, wo sie teils durch die Schutzstoffe vernichtet werden, teils sich in neuen Kapillargebieten derselben oder anderer Organe festsetzen. So bilden sich im Verlaufe der Erkrankung stets neue Infektionsherde, von denen aus immer größere Mengen von Bazillen in den Kreislauf gelangen, bis schließlich die Reservekräfte des Organismus erschöpft sind und eine förmliche Wucherung der Bazillen im zirkulierenden Blute stattfindet.

Serumwirkung in der Agone.

Diese Überschwemmung des Blutes und aller Gewebe mit Milzbrandbazillen tritt jedoch erst in der Agonie ein. In früheren Stadien finden sich zwar im Blute auch nicht selten vereinzelte Bazillen, welche durch die Plattenmethode nachgewiesen werden können, bei mikroskopischer Betrachtung erscheint dasselbe jedoch noch keimfrei. Solange dies nun der Fall ist, erweist sich auch die bakterizide Kraft des Serums vollkommen ungeschwächt, von dem Momente ab hingegen, wo sich mikroskopisch größere Mengen von Anthraxbazillen im zirkulierenden Blute nachweisen lassen, ist auch sein keimtötendes Vermögen entweder vollkommen erloschen oder doch in rapider Abnahme begriffen.

Da nun, wie wir durch die bereits mehrfach zitierten Arbeiten von RADZIEWSKY wissen, im ganzen Verlauf der infektiösen Erkrankung beträchtliche Bazillenmengen der extrazellulären Auflösung verfallen, wobei die entsprechenden wirksamen Substanzen der Säfte aufgebraucht oder gebunden werden, so beweist uns das Konstantbleiben der bakteriziden Serumwirkung bis zum letzten Moment, wo die Agonie einsetzt, daß der Organismus so lange imstande sein muß, diese fortwährenden Verluste durch Neubildung von Bakteriolysinen zu decken, und daß erst dann, wenn seine regenerativen Kräfte erlahmen, ein Masseneinbruch von Anthraxbazillen in die Blutbahn erfolgt.

Ganz analoge Verhältnisse scheinen auch bei anderen Infektionskrankheiten zu bestehen. So finden sich z. B. bei der menschlichen Pest im Blute stets nur vereinzelte Stäbchen vor, solange sich die bakterizide Wirkung desselben intakt erhält, und erst in den letzten Stadien der Erkrankung, wo die Schutzkraft des Serums erlischt, tritt auch in der Blutbahn eine reichliche Vermehrung der Mikroorganismen ein. Untersucht man daher das Blutserum von schwer septisch erkrankten Individuen auf seine lytischen Fähigkeiten, so findet man meist weder quantitative noch qualitative Unterschiede gegenüber dem normalen menschlichen Serum, indem die Schutzstoffe bis kurz vor dem Tode immer wieder regeneriert werden.

Aktueller und potentieller Vorrat an Schutzstoffen.

Diese Tatsache ist für die Theorie der Infektion von größter Bedeutung, denn sie beweist uns, daß für die Vernichtung der eingedrungenen Mikroben nicht nur der momentane Gehalt der Körper-

säfte an bakterienfeindlichen Substanzen in Betracht kommt, sondern der ganze Vorrat, der überhaupt von dem Organismus mobil gemacht werden kann.

Diese Erkenntnis zieht nun aber eine weitere, nicht weniger wichtige Konsequenz nach sich.

Wenn nämlich nicht so sehr der aktuelle Gehalt der Gewebsflüssigkeiten an bakteriolytischen Schutzstoffen als der potentiell aufgespeicherte Vorrat für den Verlauf der Infektionskrankheiten entscheidend ist, dann wird man sich wohl auch nicht darüber wundern dürfen, wenn ab und zu Tiere, deren Blutplasma oder Serum normalerweise gewissen Krankheitserregern gegenüber nur sehr geringe Wirksamkeit besitzt, ihrer Vermehrung und Generalisation im Organismus doch erheblichen Widerstand entgegenzusetzen vermögen. Es kommt eben im speziellen Falle nicht darauf an, wie groß der normale Gehalt der Säfte an diesen Schutzstoffen zu sein pflegt, sondern vielmehr darauf, welche Mengen von Schutzstoffen der Organismus im entscheidenden Moment an der Invasionsstelle der Bakterien zu konzentrieren vermag. Dabei mag der bakterizide Wert der übrigen Organe und Säfte vermehrt, normal oder sogar vermindert sein — maßgebend für den Ausgang des Kampfes zwischen Geweben und Mikroorganismen kann immer nur die Konzentration sein, welche die Schutzstoffe am Orte der Bakterienansiedelung selbst, also am Kriegsschauplatze, besitzen.

Parallelismus von Bakterizidie und Widerstandsfähigkeit.

Es ist dies vielleicht nicht überflüssig, sich zu vergegenwärtigen, da häufig von den Widersachern der Alexintheorie gegen dieselbe ins Feld geführt wurde, daß die bakterizide Wirksamkeit des Blutes einer Tierspezies manchmal nicht mit ihrer Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Mikroorganismen parallel einhergeht. Eines der bekanntesten und am meisten zitierten Beispiele dieser Art liefert das Verhalten des Hundes gegenüber der Milzbrandinfektion. Erwachsene Hunde sind nämlich gegen den Anthraxbazillus vollkommen immun, gleichwohl besitzt aber ihr Serum so gut wie keine keimtötenden Eigenschaften dieser Bazillenart gegenüber. Ganz analog liegen übrigens die Verhältnisse auch noch bei einer zweiten Tierspezies: nämlich beim Huhn. Wie aus dem Vorhergegangenen klar geworden sein dürfte, liegt jedoch darin vom Standpunkt einer erweiterten Alexintheorie, die das Problem der Resistenz gegen Infektionserreger nicht statisch, sondern dynamisch auffaßt, gar kein Widerspruch, da ja die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß in diesen Fällen die Schutzstoffe erst nach erfolgter Infektion entstehen. In der Tat haben denn auch Denys und Kaisin gefunden, daß das Serum des Hundes bald nach der Infektion energische bakterizide Eigenschaften gegenüber diesem Mikroorganismus annimmt.

Dynamische Fassung der Alexintheorie.

Übrigens hat Bail gezeigt, daß auch das Serum des normalen Hundes bezw. Huhnes denn doch nicht aller spezifischen Beziehungen zu dem Anthraxbazillus entbehrt. Es besitzt dasselbe nämlich einen, wie es scheint, nur zu dem Milzbrandstäbchen passenden Ambozeptor, der durch Zusatz minimaler Mengen von aktivem Kaninchenserum zu einem sehr wirksamen Bakteriolysin komplettiert wird. Wie man sieht, bedürfte es also an der Invasionsstelle nur der Produktion geringer Mengen eines geeigneten Komplementes, um die sonst wenig wirksamen Körpersäfte beider Tierspezies in stark bakterizide und milzbrandfeind-

liche Flüssigkeiten zu verwandeln. Noch wichtiger, und wohl von entscheidender Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit speziell des Huhnes gegen Milzbrand ist jedoch die bereits erwähnte Tatsache, daß die auf einen entzündlichen Reiz hin entstehende Gewebelymphe dieses Tieres eine ganz bedeutende anthrakozide Wirkung besitzt, die sie dem Freiwerden von Leukozytenstoffen, der Sekretion von Leukinen durch die weißen Blutkörperchen verdankt. Diesen erst im Moment der Infektion in größerer Menge herbeiströmenden Schutzstoffen ist es wohl zuzuschreiben, daß Milzbrandbazillen, die in das Unterhautzellgewebe von Hühnern oder Hunden gebracht werden, daselbst außerordentlich rasch zugrunde gehen, ohne sich durch Ausbildung von Kapseln gegen die Wirkung der Körpersäfte schützen zu können.

Auch das entgegengesetzte Verhalten mancher Tierspezies hat als Argument gegen die Bedeutung der bakteriziden Serumwirkungen im Kampf mit den pathogenen Keimen dienen müssen. So ist z. B. das Kaninchen recht empfänglich gegen Anthrax, trotzdem zeigt dessen Serum starke bakterizide Wirkung und Lubarsch hat sogar nachgewiesen, daß dasselbe Kaninchen, dessen Blutserum im Reagenzglas 53700 Keime vernichtet hatte, nach einer Impfung mit ca. 16000 Keimen zugrunde ging. In diesem Falle liegt nun aber die Sachlage tatsächlich insofern anders, als, wie wir bereits wissen und wie Gruber und Futaki gezeigt haben, das lebende Blutplasma des Kaninchens im Gegensatz zu dessen Serum frei von anthrakoziden Stoffen ist. Seine Blutflüssigkeit gewährt ihm also von vornherein nicht den geringsten Schutz vor der Milzbrandinfektion. Aber auch im Unterhautzellgewebe, am Orte der Infektion, begegnen die Milzbrandbazillen beim Meerschweinchen und Kaninchen keinen wirksamen Abwehrvorrichtungen, da ja die Zellgewebslymphe bei diesen Tieren keine milzbrandfeindlichen Stoffe enthält und auch die Leukozyten nur in sehr bescheidenem Ausmaße zur Abgabe solcher zu reizen vermag. So erscheint es denn ganz erklärlich, daß in diesem Falle die Milzbrandbazillen sich außerordentlich rasch an die Existenzbedingungen, die im Unterhautzellgewebe herrschen, anzupassen vermögen, sich binnen kurzem mit Kapseln umgeben und durch den Lymph- und Blutstrom in andere Organe verschleppt werden, wo sie sich dann in den Kapillargebieten anzusiedeln vermögen. Der wesentliche Unterschied, der hiernach zwischen Hund und Kaninchen zu supponieren wäre, wäre somit nicht in den Eigenschaften ihres Blutplasmas zu suchen, das ja in beiden Fällen der anthrakoziden Wirkung entbehrt, sondern darin, daß das Kaninchen nicht befähigt wäre, dem Vermehrungsbestreben der Milzbrandbazillen durch lokale Anhäufung von Schutzstoffen erfolgreich entgegenzutreten.

Der Ausgang der Infektion ist also auch hier nicht an einen momentanen Zustand der Gewebe und Säfte gebunden zu denken, sondern muß als das endliche Ergebnis zweier einander fortwährend entgegenarbeitender Prozesse aufgefaßt werden: der Bakterienvermehrung einerseits, der Produktion schützender, bakterienfeindlicher Stoffe am Orte der Invasion andererseits.

Da wir nun aber gesehen haben, daß wenigstens ein Teil dieser Stoffe seinen Ursprung zweifellos in den weißen Blutkörperchen nehmen dürfte, so kann man wohl annehmen, daß gerade die Anhäufung der

Nutzen der Leukozyten-anhäufung.

letzteren in der Umgebung des Infektionsherdes, also deren positive Chemotaxis, mit zu der nötigen Konzentrierung der Schutzstoffe am Kampfplatze beitragen wird, und so hat denn schon BUCHNER den bedeutungsvollen Satz ausgesprochen, daß die Leukozyten eine wichtige Funktion bei den natürlichen Abwehrvorrichtungen des Organismus besitzen, und zwar — wie er annimmt — weniger im Sinne einer Phagozytose, als im Sinne einer Produktion bakterienfeindlicher Substanzen. Die schönen Untersuchungen von GRUBER und FUTAKI haben die Richtigkeit dieser Vermutung auf das schlagendste bewiesen.

Eine nicht uninteressante Ergänzung haben übrigens die Anschauungen BUCHNERS durch neuere Experimente von PETTERSSON erfahren, nach welchen durch kombinierte Injektion von Leukozyten und Immunserum eine außerordentlich bedeutende Schutzwirkung gegen die intraperitoneale Typhus- und Cholerainfektion des Meerschweinchens erzielt werden kann, eine Schutzwirkung, die viel beträchtlicher ist, als bei Einspritzung von Serum oder von Leukozyten für sich allein. Da für den unter diesen Umständen auftretenden gesteigerten extrazellulären Bakterienzerfall weder eine Abscheidung von Komplement durch die Leukozyten noch auch die Mitwirkung anderer bakterizider Substanzen leukozytären Ursprungs verantwortlich gemacht werden konnte, so neigt PETTERSSON der Anschauung zu, daß die Anwesenheit der Leukozyten in der Bauchhöhle eine erhöhte Transsudation von Komplement durch die Blutgefäße veranlasse, wofür er auch einige direkte, experimentelle Beweise zu erbringen vermochte. Damit wäre aber eine neue Möglichkeit aufgedeckt, wie die Leukozyten von Nutzen für den infizierten Organismus werden könnten, wobei allerdings erst erwiesen werden müßte, ob diese Anziehung von Komplement auch unter den natürlichen Verhältnissen tatsächlich eintritt oder nur etwa durch die besonderen Bedingungen des geschilderten Experimentes hervorgerufen wurde.

Daß man heutzutage aber auch der Freßtätigkeit der Leukozyten eine größere Bedeutung im Kampfe mit den Mikroorganismen zuschreibt als noch vor einigen Jahren, haben wir bereits mehrfach erwähnt und werden wir im nächsten Kapitel noch ausführlicher zu besprechen haben.

Literatur.

GENGOU, Annal. de l'Inst. Pasteur, Tome XV, 1901.
HEWLETT, Arch. f. experim. Pathol. u. Therap., Bd. II, 1903.
DELEZENNE, Arch. de physiol., 1897.
FALLOISE, Bull. de l'Acad. roy. de Belgique, 1903.
LAMBOTTE, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIV, 1903.
SWEET, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIII, 1903.
LEVADITI, Annal. de l'Inst. Pasteur, Tome XV, 1901.
METSCHNIKOFF, Immunität bei Infektionskrankheiten.
R. PFEIFFER, Deutsche med. Wochenschr., 1896.
ABEL, Zentralbl. f. Bakt., 1896.
WOLFF-EISNER, Berl. klin. W. 1903.
ASCHER, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXII, 1902.
GRUBER, Münch. med. Wochenschr., 1901.
BUCHNER, Münch. med. Wochenschr., 1894.
HAHN, Arch. f. Hyg., Bd. XXV.
SCHATTENFROH, Arch. f. Hyg., 1897.

BAIL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXX, 1897.
TARASSÉWITSCH, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1902.
NEUFELD, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, 1908.
KORSCHUN und MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
TROMMSDORF, Arch. f. Hyg., Bd. XL, 1901.
CONRADI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIV, 1900.
WILDE, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
RADZIEWSKY, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
BAIL, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXIII, 1903.
LUBARSCH, Zentralbl. f. Bakt., Bd. VI, 1889.
PETTERSSON, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. I, 1908.
Ders., Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL u. LXII, 1906.
GRUBER und FUTAKI, Münchn. med. W. 1907.
SCHNEIDER, Münchn. med. W. 1908.
BAIL u. PETTERSSON, Z. f. Bakt. I. Abt. Bd. XXXIV, 1903.

X. Die Opsonine.

Im Anschluß an die bakteriziden Wirkungen der Blutsera, die wir in den vorangegangenen Vorlesungen genauer kennen gelernt haben, müssen wir nun noch einer Eigenschaft des Serums bezw. Plasmas gedenken, welche gerade in jüngster Zeit die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher in hohem Grade in Anspruch genommen hat, einer Eigenschaft, die in gewissem Sinne der bakterientötenden Fähigkeit der Körpersäfte nahesteht, sich aber dadurch sehr wesentlich von ihr unterscheidet, daß sie, um in Erscheinung zu treten, geformter zelliger Elemente, der Phagozyten, bedarf.

Metschnikoffs Stimuline.

Bereits vor längerer Zeit hatte METSCHNIKOFF die Vermutung ausgesprochen, daß in den Körpersäften Substanzen vorhanden sein müßten, unter deren Einflusse die Phagozyten eine gesteigerte Tätigkeit entfalten und die er als Stimuline bezeichnete, da er sich vorstellte, daß diese Substanzen direkt anreizend auf die Leukozyten einwirken. Hat sich seine Anschauung wenigstens in dieser Form auch als unzutreffend erwiesen, so hat dieselbe doch den Ausgangspunkt für eine Reihe von außerordentlich wichtigen Entdeckungen abgegeben, die zum größten Teil an den Namen WRIGHTS und seines Mitarbeiters DOUGLAS geknüpft sind, wenn auch die ersten grundlegenden Experimente in dieser Richtung schon von DENYS angestellt und in vollkommen richtiger Weise gedeutet worden waren.

Phagozytose in vitro.

WRIGHT und DOUGLAS studierten das Phänomen der Phagozytose im Reagenzglas mit Hilfe einer eigens zu dem Zwecke ausgearbeiteten Methodik, welche es gestattete, den Anteil der verschiedenen hierbei in Betracht kommenden Faktoren, nämlich der Leukozyten, des Serums bezw. Plasmas und der Bakterien gesondert zu ermitteln. Ihr Verfahren bestand im wesentlichen darin, daß Leukozyten (die aus Blut gewonnen wurden, das durch Zusatz von zitronensaurem Natron ungerinnbar gemacht worden war), in gewissen Mengenverhältnissen mit Serum und einer nicht zu dichten Bakterienaufschwemmung gemischt und für 15 Minuten in den Brutschrank auf 37 ° C gebracht wurden. Darauf wurde dann ein Tröpfchen des Gemisches auf einen Objektträger vorsichtig ausgestrichen, um nach Fixierung in Sublimatlösung schließlich mit LEISHMANNS Modifikation der ROMANOWSKI-Methode gefärbt zu werden.

Um an diesen Präparaten nun einen quantitativen Maßstab für die Intensität der Phagozytose zu gewinnen, wurde bei der mikroskopischen Betrachtung notiert, wieviel Bakterien von den einzelnen Leukozyten aufgenommen worden waren, und aus dem Ergebnis der Zählung bei einer größeren Anzahl (20—100) solcher Zellen ein Mittelwert be-

„Phagocytic count."

rechnet, den WRIGHT als „phagocytic count", als „Phagozytische

Zahl" bezeichnet. Diese Zahl gibt also an, wie viele Bakterien durchschnittlich in einem weißen Blutkörperchen liegend gefunden wurden. Es ist selbstverständlich, daß dieselbe nicht nur von der Herkunft bezw. Freßfähigkeit der Leukozyten, sondern in hohem Grade auch von der Menge der verwendeten Bakterien abhängig ist und daß daher nur solche Werte des „phagocytic count" miteinander verglichen werden können, welche — ceteris paribus — sich auch auf gleichen Bakterienzusatz beziehen. Mit Hilfe dieser Methodik, die übrigens im Laufe der Zeit mancherlei, wenn auch unwesentliche Modifikationen erfahren hat, konnten nun WRIGHT und DOUGLAS zunächst feststellen, daß tatsächlich im Serum und Plasma Stoffe vorhanden sind, welche die Phagozytose befördern. Die Ergebnisse eines derartigen Versuches, bei welchem das Serum in verschiedenen Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung bis zur fast vollkommenen Unwirksamkeit in Anwendung kam, sind aus der folgenden Tabelle sehr deutlich zu entnehmen, so daß eine nähere Erläuterung wohl überflüssig sein dürfte.

Phagozytose befördernde Stoffe im Serum.

Verdünnung des Serums (Mensch)	Phagozytische Zahl	Bakterienart
3 fach	34,2	Staphylococcus aureus
6 „	27,2	
12 „	30,5	
24 „	24,8	
48 „	4,95	
96 „	0,8	
192 „	0,6	

War also durch derartige Experimente die Vermutung METSCHNIKOFFS bis zu einem gewissen Grade bestätigt worden, so fragte sich doch andererseits, wie denn diese phagozytosebefördernden Stoffe eigentlich wirken; ob sie tatsächlich die Leukozyten beeinflussen, wie METSCHNIKOFF meinte, oder ob ihr Angriffspunkt anderswo gelegen ist. Hier setzen nun die originalen Leistungen WRIGHTS und seiner Mitarbeiter DOUGLAS, BULLOCH und ATKIN ein.

Inaktivierung dieser Stoffe.

Zunächst konnte gezeigt werden, daß das Blutserum durch 15 Minuten lang dauernde Erwärmung auf 60—65° C seine Wirksamkeit fast vollkommen einbüßt, daß also die phagozytosebefördernden Stoffe des normalen Blutserums — im Gegensatz zu denen der Immunsera — etwa ebenso thermolabil sind wie die BUCHNERschen Alexine. Läßt man nun aber das Serum vor seiner Erwärmung 1/4 Stunde lang auf Bakterien einwirken und bringt das Gemisch beider erst dann auf höhere Temperatur, so zeigt sich keine Beeinträchtigung der Phagozytose; die wirksamen Substanzen des Serums scheinen also durch ihre Berührung mit den Bakterien vor der Inaktivierung geschützt zu werden. Weisen schon diese Erfahrungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine nähere Beziehung der phagozytosebefördernden Stoffe zu den Bakterien hin, so wurde dieselbe durch eine Reihe weiterer Experimente zur völligen Gewißheit erhoben. Es gelang nämlich, in vollkommener Analogie zu den im vorhergehenden Kapitel besprochenen Absorptionsversuchen an Bakteriolysinen und Hämolysinen, aktives Blutserum durch Zusatz von Bakterien, die nach längerer Einwirkung bei 0° oder 37° C wieder mit Hilfe der Zentrifuge entfernt wurden, gänzlich seiner phagozytosebefördernden Kraft zu berauben. Somit kann es keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich eine Fixierung der

Absorption durch Bakterien.

wirksamen Substanzen auf die Bakterien stattfindet, und da es überdies mit solchen, aus dem Serum abzentrifugierten und „sensibilisierten" Bakterien möglich war, hochgradige Phagozytose zu erzielen, so erscheint die Beweiskette geschlossen und dargetan, daß die fraglichen Stoffe nicht etwa auf die Leukozyten als solche stimulierend wirken, sondern daß sie die Bakterien, von denen sie absorbiert werden, derart beeinflussen, daß diese leichter von den Phagozyten aufgenommen werden können.

Die Leukozyten geben also hier nur gewissermaßen einen Indikator für die eingetretene „Sensibilisierung" der Bakterien ab und sind selbst nur indirekt bei dem ganzen Vorgang beteiligt. Dies macht es begreiflich, daß Bakterien, die der Einwirkung des Serums einer bestimmten Tierspezies unterworfen wurden, nicht nur von den zugehörigen Leukozyten, sondern auch von denen einer beliebigen anderen Tierspezies begierig aufgenommen werden; so tritt z. B. lebhafte Phagozytose ein, wenn menschliche Leukozyten mit Staphylokokken zusammengebracht werden, die durch Serum von Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Ziegen, Ratten, Pferden, Schweinen, Katzen, Hühnern, Schildkröten, Fröschen, ja selbst von Holothurien und Seeigeln sensibilisiert wurden. Für den quantitativen Verlauf des Phagozytoseversuches freilich ist die Art der benutzten Leukozyten keinesweg gleichgültig und Tschistowitsch hat z. B. zeigen können, daß bei Verwendung ein und desselben Serums und ein und derselben Bakterienaufschwemmung Hundeleukozyten ganz andere Freßzahlen ergaben, als Leukozyten vom Kaninchen.

Opsonine. Da die phagozytosebefördernden Substanzen des Blutserums also die Bakterien gewissermaßen zum Schmause für die Phagozyten zubereiten und genießbar machen, so hat Wright für sie den Namen Opsonine geprägt, der von dem Verbum „opsonare" = zur Nahrung zubereiten, abgeleitet ist und sich bereits in der Literatur Bürgerrecht erworben hat. Daß es sich hierbei nicht etwa, wie man vielleicht vermuten könnte, um eine primäre, extrazellulär vor sich gehende Abtötung der Mikroorganismen handeln kann, die dann erst sekundär von der Aufnahme der Bakterienleichen durch die Phagozyten gefolgt wäre, haben Neufeld und Rimpau durch besondere Versuche dargetan, die sich allerdings zunächst nicht auf die Opsonine der normalen Sera, sondern auf Immunopsonine beziehen, aber wohl mit vollem Recht verallgemeinert werden dürfen.

Eine ganze Reihe weiterer wichtiger Fragen knüpfte sich sofort an die Entdeckung der Opsonine. Zunächst war es nämlich von Interesse zu untersuchen, ob die Leukozyten ihre Freßtätigkeit den Bakterien gegenüber nur bei Anwesenheit von Opsoninen entfalten oder ob es auch eine spontane Phagozytose gibt, die in indifferenten Medien, z. B. in physiologischer Kochsalzlösung, vor sich geht. Schon a priori war zu erwarten, daß das letztere der Fall sein dürfte, da ja auch korpuskuläre Elemente, wie Karminkörnchen und Tuschepartikelchen, von den Phagozyten aufgenommen werden, also Stoffe, bei denen man die Intervention besonderer Opsonine nicht wohl annehmen kann. In der Tat konnte Löhlein denn auch zeigen, daß selbst sorgfältig gewaschene und von allen anhaftenden Serumspuren befreite Leukozyten eine sehr intensive Phagozytose aufweisen können, wobei sich allerdings herausstellte, daß die Art der zu den Versuchen benutzten Bakterien von entscheidender Bedeutung für das schließliche Ergebnis war. Während

Spontane Phagozytose.

nämlich die eine Gruppe von Mikroorganismen schon an und für sich, ohne Mitwirkung des Serums, leicht von den Leukozyten aufgenommen wurde, war eine zweite Gruppe nur bei Anwesenheit von Opsoninen phagozytabel, während eine dritte Gruppe selbst bei Gegenwart des Serums von seiten der Phagozyten verschmäht wurde.

Noch in anderer Hinsicht konnten übrigens von WRIGHT wesentliche Unterschiede in dem Verhalten der verschiedenen Bakterienspezies konstatiert werden. Ordnete er nämlich die von ihm untersuchten Arten von Mikroorganismen einerseits nach ihrer Empfindlichkeit gegenüber den opsonischen Serumwirkungen, andererseits aber nach ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber den bakteriziden bezw. bakteriolytischen Kräften des Serums, so waren vier Klassen von Bakterien zu unterscheiden:

Wrights Einteilung der Bakterien.

1. Bakterien, welche sowohl der bakteriziden wie der opsonischen Einwirkung des Serums in hohem Grade unterworfen sind: als Beispiel können der Choleravibrio und der Typhusbazillus gelten;
2. Bakterien mit hochgradiger Empfindlichkeit für die Opsoninwirkung, hingegen mäßiger Empfindlichkeit für die bakteriolytischen Serumwirkungen. Zu dieser Klasse gehören Bacterium coli und dysenteriae;
3. Bakterien mit hochgradiger Empfindlichkeit für die Opsoninwirkung, die jedoch der Bakteriolyse nicht unterliegen; als Vertreter dieser Gruppe wären zu nennen: Staphylococcus pyogenes, Micrococcus Melitensis (der Erreger des Maltafiebers), Streptococcus lanceolatus und Bact. pestis;
4. endlich Bakterien, welche weder für die bakteriolytische noch für die Opsoninwirkung empfänglich sind: als Beispiel dienen der Diphtherie- und der Xerosebazillus.

Aus alledem geht also hervor, daß die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Bakterienarten gegenüber der spontanen wie der induzierten, d. h. durch Opsonine vermittelten Phagozytose eine sehr verschiedene ist und durchaus nicht mit ihrem Verhalten den Bakteriolysinen gegenüber parallel geht. Jedenfalls erscheint, wie NEUFELD mit Recht hervorhebt, die opsonisierende Wirkung des Normalserums viel umfassender als seine direkte bakterizide Fähigkeit.

Mehrheit der Serumopsonine.

Angesichts dieser Tatsachen war nun aber die weitere Frage naheliegend, ob denn die opsonische Substanz des Blutserums überhaupt einheitlicher Natur sei oder ob es sich vielleicht um die gleichzeitige Anwesenheit verschiedenartiger Opsonine im Blutserum handle, deren jedes seine Wirksamkeit nur auf eine bestimmte Bakterienart erstrecken würde, also, wie man sich ausdrückt, spezifisch wäre. — BULLOCH und WESTERN suchten diese Frage durch ein sehr elegantes Experiment zu entscheiden. Brachten dieselben nämlich menschliches Blutserum einerseits mit Tuberkelbazillen, andererseits mit Staphylokokken zusammen, und bestimmten sie dann, nach vollzogener Absorption, die opsonische Wirksamkeit jedes der erhaltenen Zentrifugate beiden Bakterienarten gegenüber, so ergab sich ein Resultat, das in der folgenden kleinen Tabelle verzeichnet ist.

Serum, absorbiert mit	Phagozytische Zahl für Tuberkelbazillen	Phagozytische Zahl für Staphylokokken
0	3,0	12,45
Tuberkelbazillen	0,45	9,61
Staphylokokken	2,7	0,48
Tuberkelbazillen und Staphylokokken . .	0,46	0,19

Spezifische Absorption.

Wie man sieht, hat die Absorption des Serums mit Tuberkelbazillen nur seine Wirksamkeit gegenüber dieser Bakterienart wesentlich herabgesetzt, seine opsonische Kraft gegenüber den Staphylokokken dagegen — innerhalb der Fehlergrenzen — unverändert gelassen, und ebenso war die Absorption mit Staphylokokken nur mit einem Verlust der Wirksamkeit gegen Staphylokokken verbunden. Der Kontakt mit beiden erwähnten Bakterienarten dagegen setzte dementsprechend auch die phagozytischen Zahlen für beide auf ein Minimum herab. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß dieses Ergebnis sich wohl am einfachsten und ungezwungensten durch die Annahme erklären läßt, daß in dem Blutserum mindestens zwei verschiedene Opsonine von spezifischer Wirkung und Affinität, einerseits zum Tuberkelbazillus, andererseits zu den Staphylokokken, gleichzeitig nebeneinander vorhanden sind. Allerdings haben andere Forscher, z. B. Klien, die Spezifität der Normalopsonine neuerdings wieder bestritten, so daß die Frage noch nicht als vollkommen entschieden betrachtet werden kann.

Wenn nun manche Bakterien, wie wir bereits erwähnt haben, bisher überhaupt für die opsonischen Serumwirkungen unzugänglich befunden wurden, und wenn andererseits das Serum mancher Tierspezies nur gewisse Arten von Mikroorganismen beeinflußt, andere dagegen nicht für die Phagozytose vorzubereiten vermag, so wird man wohl annehmen dürfen, daß es sich hierbei um einen Mangel an passenden Opsoninen für die fragliche Bakterienspezies handelt. Immerhin wäre es aber bei den absolut für die Phagozytose refraktären Bakterienarten nicht ausgeschlossen, daß hier Verhältnisse obwalten, welche selbst bei Anwesenheit von Opsoninen die Aufnahme durch die weißen Blutzellen unmöglich machen würden.

Virulenz und Opsonierbarkeit.

Einer dieser Faktoren, der die Wirkung der Opsonine zu paralysieren scheint, dürfte in dem Virulenzgrad der betreffenden Bakterien gelegen sein. Hektoen hat nämlich eine Reihe von Stämmen einerseits im virulenten, andererseits im abgeschwächten Zustande auf ihre Opsonierbarkeit hin geprüft und hat hierbei folgende Resultate erhalten:

Bakterienart	Serum und Leukozyten von	Phagozytische Zahl für abgeschwächte Bakterien	Phagozytische Zahl für virulente Bakterien
Streptokokken . . .	Menschen	40	10,5
	Kaninchen	10	0
	Meerschweinchen	16	4
Pneumokokken . .	Menschen	33	0
	Menschen	33	3,1
Staphylokokken . .	Kaninchen	36	0
Milzbrandbazillen .	Meerschweinchen	13	0

Wie man aus dieser Zusammenstellung entnimmt, scheinen also virulente Bakterien durchgehend widerstandsfähiger gegen die Opsoninwirkung zu sein, als abgeschwächte, ein höchst wichtiger Befund, der übrigens wie so mancher andere in der noch so jungen Disziplin der Opsoninforschung einer eingehenden Bestätigung bedarf. Insbesondere wären auch vergleichende Bindungsversuche mit virulenten und avirulenten Stämmen von größtem Interesse. Nach Rosenow, der einige Versuche in dieser Richtung angestellt hat, waren frisch aus dem Blut isolierte virulente Pneumokokken, die selbst nach längerer Digestion mit Serum keine Phagozytose erlitten hatten, auch nicht imstande, Opsonin aus demselben zu absorbieren, so daß man also tatsächlich hier eine kausale Beziehung zwischen der verminderten Bindungsfähigkeit virulenter Bakterien und ihrer gesteigerten Resistenz gegenüber der Phagozytose anzunehmen berechtigt sein dürfte. Überdies hat Rosenow aus hochvirulenten Pneumokokken ein Extrakt hergestellt, das andere, wenig virulente Pneumokokken vor der Phagozytose schützt, also antiopsonisch wirkt.

Konstitution der Opsonine.

Eine weitere wichtige Frage, die man sich im Anschluß an die mannigfaltigen Experimente über die Opsonine schließlich vorlegen mußte, war die Frage nach ihrer Konstitution. Hat man in den Opsoninen Substanzen von einheitlicher Wirkung zu sehen oder sind auch hier, wie bei den Bakteriolysinen, zwei verschiedene Komponenten, Analoga von Komplement und Ambozeptor, beteiligt? Das Experiment hat im Sinne der letzteren Möglichkeit entschieden. Wie es Ehrlich und Morgenroth gelungen war, den hämolytischen Ambozeptor und das Komplement des Normalserums in günstig gelegenen Fällen durch den Absorptionsversuch bei 0° voneinander zu trennen, so haben Cowie und Chapin, Meyer, Hata u. a. das Normalopsonin in zwei Bestandteile zerlegen können, deren einer bei 0° von den Bakterien gebunden wurde, während der andere, dem Komplement entsprechende, fast vollkommen in dem Serum zurückblieb. Zweifellos müssen also auch die Opsonine als komplexe Substanzen angesehen werden. Um diese Tatsache durch ein Beispiel zu illustrieren, mag ein Versuch von Hata hier angeführt sein, bei welchem Staphylokokken in einer Kältemischung mit frischem Meerschweinchenserum zusammengebracht und nach längerer Einwirkung wieder durch die Zentrifuge von demselben getrennt wurden; gleichzeitig wurde auch mit inaktiviertem Serum ein ähnlicher Absorptionsversuch angesetzt. Der weitere Verlauf des Experimentes ist aus der folgenden Tabelle ohne weiteres verständlich.

	Staphylokokken	Serum	Freßzahlen	
1.	unvorbehandelt	—	0,20	Kontrollen mit den Seren allein.
2.	mit aktiv. Ser. diger.	—	2,60	
3.	mit inaktiv. Ser. diger.	—	0,65	
4.	unvorbehandelt	vollst. aktiv. Serum	21,10	Kontrollen mit den Seren.
5.	„	absorb. aktiv. Serum	2,24	
6.	mit aktiv. Ser. diger.	absorb. aktiv. Serum	21,10	Reaktivier.-versuch.
7.	mit inaktiv. Ser. diger.	absorb. aktiv. Serum	15,05	

Wie man sieht, unterlagen also sowohl die unvorbehandelten als die mit aktivem oder inaktivem Serum digerierten Staphylokokken für sich allein nur einer sehr geringfügigen Phagozytose. Ebenso gering war auch die opsonisierende Wirkung des bei 0° absorbierten Serums gegenüber gewöhnlichen, nicht vorbehandelten Staphylokokken. Wurden dagegen die mit aktivem oder inaktivem Serum digerierten Kokken mit absorbiertem aktivem Serum zusammengebracht, so trat die volle Opsoninwirkung zutage, die auch dem Gesamtserum zukommt, so daß also eine vollkommene Analogie mit dem Verhalten der komplexen Hämolysine und Bakteriolysine hergestellt erscheint.

Opsonine und Bakteriolysine.

Es ist selbstverständlich, daß sich mit diesem Nachweise sofort die weitere Vermutung aufdrängen mußte, daß die Opsonine überhaupt nicht neue, bisher unbekannte Substanzen darstellen könnten, sondern daß es sich vielleicht nur um eine neue Wirkungsweise altbekannter Serumkomponenten (z. B. der normalen Bakteriolysine) handeln könnte. Zwar kann auch diese Frage derzeit noch nicht als völlig entschieden gelten; immerhin scheint nach den Untersuchungen von Neufeld und Hüne, Levaditi und Immann u. a. festzustehen, daß eine ganze Reihe von Prozeduren, welche erfahrungsgemäß geeignet sind, das Komplement aus dem normalen Serum zu entfernen bezw. zu zerstören, auch die Opsonine zum Verschwinden bringen, wie längeres Stehenlassen bei Zimmertemperatur, Erhitzen auf 56°, Absorption mit „präparierten“, d. i. ambozeptorbeladenen Bakterien oder Erythrozyten u. s. f. Ferner sieht man Komplementwirkung und Opsoninwirkung fast stets gleichzeitig miteinander auftreten oder fehlen. So sind im normalen Kammerwasser, wie schon früher erwähnt wurde, nicht nur keine Komplemente, sondern auch keine Opsonine nachweisbar, während sie nach erfolgter Punktion der vorderen Augenkammer sich beide in dem neugebildeten Kammerwasser einstellen.

Nach alledem kann man also wohl behaupten, daß nach dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens die Identität beider wirksamer Prinzipien des Serums zum mindesten als wahrscheinlich angesehen werden kann. Man hätte sich hierbei die Wirkung der Opsonine als eine kombinierte Aktion kleiner Mengen von Normalambozeptoren und Komplement vorzustellen, welche, wie Pfeiffer annimmt, zu einer „Andauung“ der Bakterien führen und gewisse Stoffe aus ihnen freimachen würde, die eine Reizwirkung auf die Leukozyten ausüben. Andererseits darf aber nicht verschwiegen werden, daß sich doch auch mancherlei kleine Differenzen in dem Verhalten von Komplementen und Opsoninen herausgestellt haben, die ja allerdings zum Teile nur scheinbare sein dürften und darauf zurückgeführt werden können, daß die Opsoninreaktion im allgemeinen viel empfindlicher ist, als die lytische. Infolgedessen wird also der Fall eintreten können, daß sich minimale Komplementmengen, die im lytischen Versuch längst versagen, noch durch den Opsonisierungsversuch nachweisen lassen und dadurch ein verschiedenes Verhalten der beiden Serumwirkungen vortäuschen, obwohl diesen Wirkungen trotzdem ein einheitliches Substrat zugrunde liegen kann. Immerhin dürfte es aber zweckmäßig sein, einem Vorschlage Neufelds folgend, die Frage nach der Identität der Opsonine mit den Lysinen einstweilen noch offen zu lassen, und, ohne etwas zu präjudizieren, den komplexen Bau der

Opsonine dadurch anzudeuten, daß man von opsonischen Ambozeptoren und opsonischem Komplement spricht.

Bakteriotropine.

Im Gegensatz zu diesen „Opsoninen" der normalen Sera scheinen die phagozytose-befördernden Stoffe der Immunsera oder, wie NEUFELD und RIMPAU sie nennen, die Bakteriotropine mit den bakteriolytischen Substanzen nichts zu tun zu haben. Nicht nur unterscheiden sie sich von den Komplementen durch ihre bei weitem größere Thermoresistenz, sie lassen sich auch von den bakteriolytischen Ambozeptoren durch besondere Absorptionsmethoden trennen, ja, es ließen sich sogar Immunsera herstellen, welche nur Tropine, aber keine Lysine enthielten und umgekehrt, so daß wohl an der Sonderstellung dieser Substanzen kaum gezweifelt werden kann. In welcher Weise diese Tropine wirken, darüber sind wohl nur Vermutungen möglich. Jedenfalls bedürfen sie keiner Mitwirkung von Komplementen. NEUFELD neigt der Anschauung zu, daß sie „eine Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes der Zelle" hervorrufen, wobei ein bestimmter Bestandteil des Zelleibes in eine lösliche Modifikation übergeführt werde und nun das Bakterium mit einer ganz dünnen, nicht in die Umgebung diffundierenden Hülle umgebe, welche Reiz- oder Schmeckstoffe für die Phagozyten enthalte. Eine irgendwie geartete Schädigung der Zellen sei hiermit — im Gegensatz zu der verdauenden Wirkung, die PFEIFFER für die normalen Sera voraussetzt — nicht verbunden.

Was nun die Frage der phagozytosebefördernden Substanzen noch einigermaßen kompliziert, ist die von verschiedenen Seiten gemachte Beobachtung, daß auch in vielen Normalseris neben dem eigentlichen Opsonin noch thermostabile Stoffe von Tropincharakter, also Normaltropine vorhanden zu sein scheinen, während man andererseits wieder in manchen Immunseris wie im Antityphusserum, Antiruhrserum, Antidiphtherieserum und anderen, thermostabile Stoffe gefunden hat, die für sich allein nicht imstande sind, die Phagozytose zu befördern, sondern dazu geringer Mengen normalen Serums bedürfen, sich also ähnlich verhalten, wie die Ambozeptoren eines bakteriolytischen Immunserums. Nimmt man an, daß diese komplexen Stoffe der Immunsera Analoga der ja ebenfalls komplexen normalen Opsonine darstellen, also als Immunopsonine zu bezeichnen wären, so würde sich folgendes Schema der phagozytosebefördernden Stoffe ergeben:

a) einfache: des Normalserums: Normaltropine,
des Immunserums: Immuntropine.

b) komplexe: des Normalserums: Normalopsonine,
des Immunserums: Immunopsonine.

Ursprungsort der Opsonine.

Abgesehen von der Natur und Wirkungsweise der Opsonine, die, wie gesagt, noch kaum erforscht ist, herrscht auch über den Ursprungsort derselben noch keineswegs Klarheit, wenn auch LÖHLEIN auf Grund gewisser Beobachtungen zu der Annahme hinneigt, daß wir die Leukozyten selbst als Opsoninbildner anzusehen haben. Jedenfalls scheint aber keinerlei Beziehung zwischen dem Leukozytengehalt des Blutes und seinem Opsoningehalt zu bestehen.

Wie man aus der großen Zahl von bisher unbearbeiteten oder nur eben aufgeworfenen Problemen grundlegender Art entnehmen kann, stehen wir also noch in den ersten Anfängen der Opsonin- und Tropinforschung, und es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß uns schon die

allernächste Zeit mit einer Fülle neuer Tatsachen auf diesem interessanten Gebiet beschenken wird.

Bedeutung der Opsonine.

Schließlich wollen wir uns, wie bei der Besprechung der bakteriziden Serumwirkungen, nun auch hier, mit Beziehung auf die Opsonine die Frage vorlegen, welche Bedeutung denn eigentlich diesen wirksamen Substanzen im Kampfe des Organismus mit den Bakterien zukommen dürfte. Da, wie wir gesehen haben, den Opsoninen eine selbständige Wirkung auf die Mikroorganismen, wenigstens soweit dies mit unseren Untersuchungsmethoden zu ermitteln war, vollkommen abgeht, sie vielmehr die Bakterien nur durch Vermittlung der Phagozyten zu schädigen vermögen, so ist klar, daß die Bewertung ihrer Wichtigkeit für den Organismus sehr wesentlich von der Anschauung abhängig sein muß, die man von der Bedeutung der Phagozytose überhaupt hegt. Wir könnten uns daher damit begnügen, auf unsere Ausführungen in dem Kapitel über Phagozytose zu verweisen, wenn nicht WRIGHT und seine Schüler und Mitarbeiter eine große Anzahl von Beobachtungen am Krankenbett gemacht hätten, welche die Bedeutung der Opsonine und der durch sie ausgelösten phagozytischen Vorgänge in besonderem Lichte erscheinen lassen und geeignet sind, unsere Vorstellungen nach manchen Richtungen hin zu ergänzen bezw. zu modifizieren. WRIGHT, der von Anfang an bei seinen Opsoninstudien praktische, therapeutische Ziele im Auge hatte, konnte nämlich zeigen, daß bei einer ganzen Reihe infektiöser Erkrankungen, besonders bei Staphylokokkeninfektionen und bei Tuberkulose, der Opsoningehalt des Blutserums erheblich herabgesetzt zu sein pflegt. Um auch hierfür einen quantitativen Ausdruck zu gewinnen, bestimmte er für diese Fälle das Verhältnis des „phagocytic count“ zu dem normaler, gesunder Individuen, und gewann auf diese Weise einen Quotienten, den er als opsonischen Index bezeichnete, und der also angibt, um wieviel größer oder kleiner die opsonische Kraft des Blutserums beim Kranken ist, als beim Gesunden. Es sei gestattet, nur einige instruktive Beispiele für die WRIGHTschen Beobachtungen hier in summarischer Form anzuführen.

Opsonischer Index.

(Tabelle s. p. 149.)

Opsonischer Index bei Gesunden und Kranken.

Der Unterschied zwischen Gesunden und Kranken ist, wie man diesen Tabellen entnimmt, nicht unbeträchtlich. Spätere Nachuntersucher haben die WRIGHTschen Beobachtungen bestätigen können, zum Teil aber gefunden, daß für fortschreitende Tuberkulosen *weniger eine dauernde Erniedrigung des opsonischen Index als ein auffallend wechselndes, inkonstantes Verhalten desselben, ein Schwanken von einem Extrem zum anderen charakteristisch sei, wie es beim normalen Individuum nicht vorkommt.*

So fanden STRUBELL und FELBER bei Untersuchungen an 50 gesunden Menschen, daß sich als Grenzwerte der als normal anzusehenden Indices 0,9 und 1,1 ergaben, während bei 50 Tuberkulösen Werte zwischen 0,37 und 2,1 beobachtet wurden und nur 38% der Indices sich innerhalb der normalen Grenzen bewegten. Analoge Schwankungen des opsonischen Index (zwischen 0,3 und 2,2) haben KOHN und SCHIFFMANN auch beim Puerperalprozeß beobachten können. Wir kommen auf die mutmaßliche Erklärung dieser Indexschwankungen noch zurück. — Es fragt sich nun, wie man die so oft bei chronischen Krankheiten festgestellte *Herabsetzung des opsonischen Index* zu deuten

A. Staphylokokkeninfektionen (Wright).

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Opsonischer Index (Mittel)
Akne	6	0,67
Sykosis	4	0,44
Furunkulosis	7	0,71
Rezidivierende Sepsis . .	1	0,47
Gesunder	—	1,0

B. Tuberkulose (Wright und Bulloch).

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	Opsonischer Index (Mittel)
Lupus oder Hauttuberkulose	150	0,75
Lupus	3	0,65
Tuberkulöser Abszeß . . .	3	0,53
Gesunder . . . . . . {	66	0,95
	20	1,01

hat und in welcher Beziehung sie zu dem Krankheitsprozesse steht. Denn auch hier, wie so oft, wenn in der Medizin zwei einander parallel laufende Phänomene beobachtet werden, muß es zunächst zweifelhaft bleiben, welches von beiden als Ursache und welches als Wirkung anzusehen ist.

Erinnern wir uns nun daran, daß die Bakterien imstande sind, Opsonine zu binden und dem Blutserum zu entziehen, und bedenken wir andererseits, daß bei allen infektiösen Prozessen Mikroorganismen entweder direkt in den Kreislauf gelangen oder doch wenigstens bei ihrem Zerfall Stoffe frei werden lassen, die in das Blut und in die Gewebssäfte übergehen, so liegt es gewiß außerordentlich nahe, anzunehmen, daß die bei den erkrankten Individuen gefundene Opsoninverminderung auf eine derartige Absorption durch resorbierte Bakterienbestandteile zurückzuführen sein dürfte. In diesem Sinne schien denn auch die Beobachtung von Wright zu sprechen, daß die phagozytische Zahl in pathologischen Exsudatflüssigkeiten, die in unmittelbarer Berührung mit den sich vermehrenden Bakterien stehen, weit geringer zu sein pflegt, als im Blutserum.

Opsoninbindung durch Bakterien in vivo.

So fand sich z. B.

in dem Eiter eines durch Staphylokokken erzeugten Alveolarabszesses eine phagozytische Zahl von .	5,1,
im zugehörigen Blutserum	30,3,
im Eiter eines Patellarabszesses	1,25,
im zugehörigen Blutserum	14,2,
im Exsudat bei Peritonitis tuberculosa	4,6,
im zugehörigen Serum	25,4.

Ob freilich dieser Mangel an Opsoninen in den pathologischen Flüssigkeiten, speziell im Eiter, wirklich auf eine Bindung an die Bakterien zurückzuführen ist, wie Wright meinte, muß heute wohl als fraglich bezeichnet werden. Wahrscheinlicher ist es nach den Unter-

suchungen von Böhme, daß dieselben entweder von den Leukozyten absorbiert oder aber durch ihre proteolytischen Fermente zerstört werden.

Aber trotzdem auch noch manche andere Befunde zu beweisen schienen, daß der Vorgang der Opsoninbindung nicht nur in vitro, sondern auch im lebenden Organismus erfolgt, war Wright doch von Anfang an der Überzeugung, daß das Kausalitätsverhältnis zwischen Opsoninarmut des Blutserums und infektiöser Erkrankung gerade das umgekehrte ist, als wir eben angenommen hatten, daß also die Veränderung des Serums nicht erst eine Folgeerscheinung der Infektion darstellt, sondern vielmehr Ursache derselben ist, indem die abnorm geringe opsonische Kraft der Körpersäfte erst das Haften und die Vermehrung der pathogenen Mikroorganismen ermöglichen soll.

Opsoninarmut als Ursache der Infektion.

Was Wright zu dieser Auffassung drängte, war vor allem die Tatsache, daß er die Opsoninverminderung häufig auch in solchen Fällen beobachten konnte, wo der Krankheitsprozeß ein so wenig ausgebreiteter und umschriebener ist, daß man ihm wohl kaum einen Einfluß auf den Opsoningehalt des Gesamtblutes einräumen konnte. Freilich ist es nicht ganz leicht, über die Beweiskraft dieses Argumentes ein objektives Urteil zu gewinnen, da ja unsere Kenntnisse über die Menge bakterieller Substanzen, die bei solchen Krankheitsprozessen resorbiert werden, nur sehr mangelhafte sind und da überdies, wie Wright selbst gefunden hat, schon relativ geringfügige Quantitäten einer Bakterienkultur hinreichen können, um bei subkutaner Applikation den opsonischen Index deutlich herabzusetzen. Immerhin wird man die Annahme Wrights als nicht unwahrscheinlich bezeichnen können. Aber auch wenn man hiernach zugibt, daß man in der Opsoninarmut des Serums von Kranken keine Folgeerscheinung der Infektion zu sehen hat, sondern ein primäres, der Erkrankung zeitlich vorangehendes Phänomen, so bleibt es doch immer noch fraglich, ob dasselbe wirklich auch, wie Wright glaubt, die unerläßliche Vorbedingung für die Infektion darstellt, ob mit anderen Worten wirklich ein Kausalnexus zwischen Blutbefund und Erkrankung bezw. Disposition zu statuieren ist. Denn es wäre ja ganz gut denkbar, daß die Opsoninverminderung nur eine an und für sich für den Organismus wenig bedeutungsvolle Manifestation geschwächter Resistenz darstellen würde, die nur deshalb unser Interesse erweckt hätte, weil sie zufälligerweise gerade unseren Untersuchungsmethoden zugänglich ist. In diesem Falle würde das in Rede stehende Phänomen also zwar vielleicht diagnostische Bedeutung beanspruchen können und für die Prophylaxe gewisser Infektionskrankheiten von Wert sein können, aber nicht zur Erklärung der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit gegenüber den pathogenen Mikroorganismen herangezogen werden können. — Dies nur, um darzutun, daß wir hier bereits die Grenze betreten haben, wo das Reich der Hypothese beginnt.

Schließt man sich nun aber der Hypothese Wrights an, so ergeben sich sofort eine Reihe praktisch außerordentlich wichtiger Folgerungen.

Hebung des opsonischen Index durch Bakterieneinspritzung.

Da nämlich die Ursache der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit des Organismus nach Wrights Anschauung in seiner unzureichenden Opsoninproduktion zu sehen ist, so ist die logische Konsequenz, die sich hieraus für den praktischen Arzt ableitet, offenbar die, daß er trachten muß, die Bildung dieser Schutzstoffe nach Möglichkeit anzuregen. Dies

geschieht nun am einfachsten dadurch, daß dem betreffenden Patienten zum Zweck der Immunisierung eine abgetötete Bakterienkultur derselben Art eingespritzt wird, die seine Erkrankung hervorgerufen hatte, wobei sich wieder am allerwirksamsten jene Stämme erweisen mußten, die aus den pathologischen Sekreten des Patienten selbst rein gezüchtet worden waren.

Wie man sieht, machen wir hiermit eigentlich einen Übergriff auf das Gebiet der Immunitätslehre, dessen eingehendere Behandlung den folgenden Vorlesungen vorbehalten ist. Es lassen sich jedoch die nun zu besprechenden Tatsachen am einfachsten an dieser Stelle und im Zusammenhange mit der Lehre von den Opsoninen erörtern, weshalb wir ohne Schaden hier von dem vorgezeichneten Plane abgehen können.

Die erste Wirkung, die nun die Bakterieneinspritzung unmittelbar nach sich zieht, ist uns nach den früheren Erörterungen bereits bekannt und vollkommen verständlich. Sie besteht darin, daß der opsonische Index noch eine weitere Abnahme erfährt, die allerdings nur vorübergehend ist und meist nach mehreren Stunden bis Tagen wieder ausgeglichen wird. Wright bezeichnet diesen Zeitraum sehr treffend als „negative Phase" gegenüber der sich hieran anschließenden „positiven Phase", bei welcher sich der Opsoningehalt bezw. Tropingehalt des Serums über die Norm erhöht und somit das Ziel des therapeutischen Eingriffes, der Bakterieneinspritzung, erreicht ist.

Negative Phase.

Es ist nur folgerichtig, wenn Wright gerade der negativen Phase ganz besondere Aufmerksamkeit zuwendet. Denn da in dieser Phase der Opsoningehalt des Blutes, wie gesagt, ein besonders niedriger ist, so ist nach seiner Theorie gleichzeitig auch die Widerstandskraft des Organismus der betreffenden Bakterienart gegenüber auf ein Minimum gesunken, und es kann daher unter ungünstigen Umständen eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes, ja sogar eine Generalisation der bestehenden Bakterienansiedelung im Anschluß an die Einspritzung eintreten, wenn nicht durch vorsichtige und passend gewählte Dosierung des Impfmateriales dafür gesorgt wird, daß die Opsoninverminderung sich innerhalb unschädlicher Grenzen hält. Jedenfalls darf aber auch eine neuerliche Einspritzung erst dann erfolgen, wenn die Blutuntersuchung lehrt, daß die negative Phase vollkommen überwunden ist. Wright neigt der Anschauung zu, daß die mannigfaltigen Mißerfolge, die bei der Kochschen Tuberkulinimpfung anfangs beobachtet wurden, wenigstens zum Teil von der ungenügenden Berücksichtigung dieser eben dargelegten Verhältnisse herrühren, und also entweder durch unrichtige Dosierung oder durch zu frühe, noch in die negative Phase fallende Wiederholung der Injektion bedingt waren. Andere Forscher, besonders Pfeiffer und Friedberger sind demgegenüber allerdings auf Grund von umfangreichen experimentellen Studien zu der Überzeugung gelangt, daß diese „Furcht vor der negativen Phase" entschieden übertrieben sei, da wenigstens im Tierversuche unmittelbar nach der Schutzimpfung nicht nur keine Erhöhung der Empfänglichkeit für die Infektion, sondern sogar eine Resistenzsteigerung zu verzeichnen war.

Wie dem auch sei, jedenfalls hat Wright selbst seine therapeutischen Maßnahmen auf diese theoretischen Erwägungen basiert, und hat mit ihnen besonders bei Staphylokokkenkrankheiten, bei Karbunkeln, Furunkulose usw. Resultate erzielt, die von Augenzeugen geradezu als überraschend günstig bezeichnet werden. Natürlich müssen

Wrights Erfolge.

wir uns hier versagen, näher auf die interessanten Details der WRIGHTschen Behandlungsmethode einzugehen. Wir wollen nur erwähnen, daß die richtige Auswahl der für dieselbe geeigneten Fälle sowie die Beurteilung des Zeitmoments und der Dosis der Injektion nach dem Zugeständnis WRIGHTS durchaus nicht immer einfach ist und daß selbst bei großer Erfahrung Mißerfolge unliebsamer Art mit unterlaufen können.

Die Erhöhung des opsonischen Index, die WRIGHT bei seiner Behandlungsmethode erzielte und die somit für den Heileffekt ausreichend zu sein scheint, war keine sonderlich bedeutende. In der Regel stieg derselbe im Verlauf der Impfung auf das Doppelte, seltener auf das 3- bis 4fache des ursprünglichen Wertes an, ein Resultat, das weit hinter dem zurückbleibt, was sonst an Produktion von Schutzstoffen unter dem Einfluß von Bakterieneinspritzungen beobachtet wird. Derartige Steigerungen des opsonischen Index finden sich übrigens auch bei nicht behandelten Kranken nicht selten, und es liegt gewiß nahe, auch hier dieselbe Ursache und denselben Entstehungsmechanismus dafür in Anspruch zu nehmen: nämlich eine reichliche Resorption bakterieller Substanzen aus den Krankheitsherden, also eine Art Autoinokulation, die nach einem vorübergehenden Absinken des Index ebenso zu einer reaktiven Erhöhung der Opsoninproduktion führt, als wenn die Bakterien von außen in den Organismus eingebracht worden wären. Insbesondere bei Lungentuberkulösen im akuten Stadium wurden vielfach solche hohe opsonische Indices beobachtet, während im chronischen Stadium und bei rein lokalen Prozessen, wo offenbar nur geringe Mengen bakterieller Leibessubstanz in den Kreislauf übergehen und somit der Anreiz zur Opsoninproduktion nur ein sehr geringer ist, meist niedere Werte gefunden werden, wie wir ja schon besprochen haben. Daß übrigens durch dieses fortwährende Wechselspiel von Bakterienresorption und Opsonin- bezw. Tropinproduktion starke Schwankungen des opsonischen Index hervorgerufen werden können, ist wohl leicht einzusehen.

Steigerung des Index durch Autoinokulation.

Selbstverständlich genügt aber ein hoher opsonischer Serumindex an und für sich nicht, um einen Krankheitsherd günstig zu beeinflussen, wenn nicht zugleich durch entsprechende Maßnahmen dafür gesorgt wird, daß die wirksamen Stoffe auch in hinreichender Menge an die Bakterien herantreten können, und gerade hierin sieht WRIGHT die Bedeutung gewisser seit langem geübter lokaler Behandlungsmethoden, wie heißer Umschläge, Sandbäder und nicht zuletzt auch der BIERschen Stauungshyperämie.

So hat also WRIGHT die größtenteils von ihm selbst und von seinen Mitarbeitern begründete Lehre von den Opsoninen zu einer allgemeinen Theorie der Infektion und der natürlichen Immunität gegen pathogene Mikroorganismen ausgebaut und auch die praktischen Konsequenzen aus derselben gezogen. Ob sich die Opsonintherapie in der ärztlichen Praxis einbürgern wird und ob die bisher erzielten, zum Teil sicher allzu optimistisch beurteilten günstigen Resultate sich auch weiterhin, bei kritischer Beobachtung, bestätigen werden, muß mit Rücksicht auf manche bereits eingetretene Enttäuschungen wohl als fraglich bezeichnet werden. Jedenfalls stehen ihrer allgemeinen Verbreitung, wenigstens in ihrer ursprünglichen Form, eine ganze Reihe für den praktischen Arzt fast unüberwindlicher Schwierigkeiten gegenüber. Nicht nur bedeutet die fortwährende Kontrolle des opsonischen Index bei einer größeren Anzahl von Patienten eine Arbeitsleistung, der nur ein wohl ein-

gerichtetes Speziallaboratorium gewachsen sein dürfte, es hat sich vielmehr überdies im Laufe der letzten Jahre herausgestellt, daß die Opsoninbestimmung nach WRIGHT manchmal recht bedeutenden Fehlerquellen unterworfen sein kann, und selbst in den Händen eines speziell auf diese Methode eingeübten Arbeiters nicht immer sichere Resultate liefert. Dementsprechend haben denn eine ganze Anzahl von Klinikern und in jüngster Zeit sogar WRIGHT selbst dieselbe bereits aufgegeben und darauf hingewiesen, daß sich die Bakteriotherapie mit einiger Vorsicht ganz gut auch ohne Kontrolle des opsonischen Index durchführen läßt.

Aber selbst wenn sich die WRIGHTsche Behandlungsmethode in dieser vereinfachten Form bewähren sollte, dürfte man sich hierdurch keineswegs dazu verleiten lassen, günstige praktische Erfolge ohne weiteres als Bestätigung seiner Theorien zu betrachten. Denn, da ja die Einspritzung von Bakterien zweifellos noch eine ganze Anzahl anderer Veränderungen im Organismus hervorruft, als bloß die Steigerung der opsonischen Wirkung des Serums, so wäre es ganz gut möglich, daß sich die WRIGHTsche Bakteriotherapie zwar in praxi als sehr brauchbar und wertvoll erweisen, ihre bisherige theoretische Begründung aber trotzdem auf irrigen oder wenigstens zu einseitigen Voraussetzungen beruhen könnte. —

Rückblick. Verlauf der Infektion.

Überblicken wir nunmehr nochmals die verschiedenartigen Tatsachen, die wir im Verlaufe unserer bisherigen Besprechungen kennen gelernt haben und suchen wir dieselben zu einem einheitlichen und sozusagen schematischen Bilde zu vereinen, so können wir den Verlauf der Infektion und der daran anknüpfenden Reaktion des Organismus etwa in folgender Weise schildern:

Sind die Infektionserreger auf irgend einem Wege in die Gewebe des tierischen Organismus eingedrungen und finden sie daselbst die geeigneten physikalischen (osmotischer Druck usw.) und chemischen (Reaktion, Nährstoffe usf.) Vorbedingungen für ihre Entwicklung, so beginnen sie sich zu vermehren. Ein Teil dieser neugebildeten Keime wird mit den bereits an dem betreffenden Orte vorhandenen bakteriziden Stoffen der Gewebssäfte in Berührung treten, von denselben abgetötet werden und zerfallen. Die hierbei frei werdenden Inhaltsstoffe bezw. auch Sekrete der Mikroben locken aus den Blutgefäßen Leukozyten an, die entweder durch aktive Sekretion oder durch ihren Zerfall neue bakterienfeindliche Substanzen in die Gewebsflüssigkeit gelangen lassen und so zu erneutem Absterben von Krankheitserregern Veranlassung geben. Ein Teil der abgetöteten Mikroorganismen wird dabei von Phagozyten aufgenommen und weiter transportiert, aber auch lebende Keime können, durch Opsonine präpariert, in das Innere der weißen Blutkörperchen gelangen und entweder daselbst zugrunde gehen oder aber sich in ihnen vermehren und, nachdem sie ihre Wirtszellen zerstört haben, wieder ins Freie treten.

Sowohl die von den lebenden Mikroben produzierten Toxine wie die in Lösung gegangenen Proteine der Bakterienleichen rufen in der Umgebung des Krankheitsherdes mehr oder minder intensive pathologisch-anatomische Veränderungen hervor, die sich je nach Art und Intensität des gesetzten Reizes als Entzündung, Eiterung, Nekrose, Gewebsproliferation usw. dokumentieren. Mit der Säftezirkulation gelangen die genannten Giftstoffe aber auch in entfernter gelegene Organe und rufen durch deren Schädigung jene Intoxikationserschei-

nungen hervor, die das Bild der schweren Infektionskrankheit charakterisieren.

Unterdessen nimmt der Kampf an der Infektionsstelle seinen Fortgang. Jede neue Bakteriengeneration, die entsteht, erscheint ihrem Milieu etwas besser angepaßt, als die vorhergehende, die Virulenz der Mikroben nimmt also zu. Häufig umgeben sich dabei die Bakterien, deren erste Generationen noch keine Kapseln erkennen ließen, mit einer enorm dicken Hüllschicht, welche nicht nur ihre Widerstandsfähigkeit gegen die bakteriziden Serumwirkungen zu erhöhen scheint, sondern auch zu bewirken scheint, daß diese Kapselbazillen von den Leukozyten vollkommen unbehelligt gelassen werden. Andererseits wächst aber auch die Abwehrreaktion des Organismus, die Menge der produzierten Schutzstoffe vermehrt sich, das Phänomen der extrazellulären Bakteriolyse nimmt immer größere Ausdehnung an, auch die Phagozytose kann deutlicher zutage treten, indem die Bakterien durch neugebildete Opsonine oder Tropine sensibilisiert werden. Allmählich beginnen vereinzelte lebende Keime in die Blutbahn zu geraten, wo sie entweder bald zugrunde gehen oder aber in den Kapillaren gewisser Organe stecken bleiben. Siedeln sie sich in diesen Organen an, so bilden sie Metastasen, erzeugen ähnliche Krankheitserscheinungen, wie am Orte ihrer primären Invasion und können ihrerseits wieder zur weiteren Verbreitung des infektiösen Prozesses beitragen.

Der schließliche, günstige oder ungünstige Ausgang der Erkrankung hängt dabei, wie leicht einzusehen ist, von zwei verschiedenen Faktoren ab: einmal davon, ob es dem Organismus gelingt, der Bakterienwucherung Einhalt zu gebieten und schließlich alle pathogenen Keime durch Bakteriolyse oder Phagozytose zu vernichten; zweitens aber davon, ob er die Giftwirkung zu überstehen vermag, die von den Stoffwechselprodukten der Bakterien, von ihren Toxinen, wie von ihren Zerfallsprodukten, den Proteinen und Endotoxinen, ausgeht.

Aus dieser Darstellung ergibt sich daher, daß der letale Ausgang der Infektionskrankheiten in doppelter Weise begründet sein kann: entweder nämlich durch die relative Insuffizienz der Entgiftungsvorrichtungen, über die der Organismus verfügt, und die sich noch geltend machen kann, wenn alle Mikroben bereits vernichtet und aufgelöst sind, oder aber durch das allmähliche Versagen der bakteriolytischen und phagozytären Abwehrvorrichtungen. Im ersteren Falle wird die bakteriologische Untersuchung in den Säften und Geweben des gestorbenen Individuums keine Krankheitserreger mehr auffinden können, im letzteren Falle hingegen werden gegen das Ende der Erkrankung immer größere Bakterienmengen in die Zirkulation gelangen und schließlich den ganzen Organismus überschwemmen. Zwischen diesen beiden extremen Formen, der Toxinämie und der Bakteriämie, bestehen natürlich alle möglichen Übergangsstadien, je nach dem Grade der Ausbreitung, welche die Mikroorganismen, vom ersten Ort ihrer Ansiedlung ausgehend, im Tierkörper erfahren, und je nach den Geweben, in welchen sie sich zu lokalisieren vermögen.

Damit dürfte der Verlauf des Infektionsvorganges in großen Zügen charakterisiert sein, und wir wollen uns nun in der nächsten Vorlesung mit den Veränderungen beschäftigen, die nach Überstehen der Infektionskrankheiten im Organismus zurückbleiben.

Literatur.

SAUERBECK, Neue Immunitätstheorien. LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnisse, 1907, 11. Jahrg. Ausführliche Darstellung der Lehre von den Opsoninen mit zahlreichen Literaturangaben.
WRIGHT und DOUGLAS, Proc. royal soc. London, Vol. LXXII—LXXIV, 1904 u. 1905.
TSCHISTOWITSCH, Journ. Prakt. Med. Festschr. z. Ehren von METSCHNIKOFF.
BULLOCH und ATKIN, Proc. royal soc. London, Vol. LXXIV, 1905.
LÖHLEIN, Ann. de l'Inst. Pasteur, Tome XXII, 1905 u. 1906.
HECTOEN, The Journ. of Infect. Diseases, Vol. III, 1906.
WRIGHT, Clinic. Journ., 1904; Lancet 1905.
WRIGHT und DOUGLAS, Lancet 1905.
NEUFELD und HÜNE, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, 1907.
LEVADITI und INMANN, Compt. rend. de la soc. de biol., 1907.
COWIE und CHAPIN, Journ. of med. Res., Vol. XVII, 1907.
ROSENTHAL, 3. Tagung der freien Vereinigg. f. Mikrobiolog., 1909.
HATA, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LXI, 1908.
MEYER, Berl. klin. Wochenschr., 1908.

XI. Die aktive Immunisierung und ihre Folgen.

Die Antikörper. I.

Wir haben in den vorhergehenden Vorlesungen dargelegt, daß im Verlaufe infektiöser Erkrankungen eine nicht unbeträchtliche Menge von Bakterien zugrunde geht, aufgelöst wird und zur Resorption gelangt. Diese Resorption der zum Teil höchst giftigen Leibesbestandteile der Bakterien sowie ihrer giftigen Sekretionsprodukte, der Toxine, wird nun von dem erkrankten Organismus mit einer Reaktion beantwortet, welche die Entgiftung und Unschädlichmachung dieser Stoffe zum Ziele hat, also den deutlichen Charakter einer Abwehrvorrichtung besitzt. Diese Reaktion führt zu Veränderungen im Organismus, die ihn in vielen Fällen befähigen, einer erneuten Infektion mit dem gleichen Krankheitserreger so energischen Widerstand entgegenzusetzen, daß entweder gar keine oder doch nur eine ganz leichte und abortive Erkrankung erfolgt. Es findet also — wie man sich ausdrückt — im Verlauf der ersten Erkrankung eine natürliche Immunisierung des Organismus statt, und ihr Resultat ist eben dessen erworbene Immunität.

Natürlich erworbene Immunität.

In der folgenden kleinen Tabelle finden sich die wichtigsten Erkrankungen des Menschen aufgeführt, deren einmaliges Überstehen eine erworbene Immunität zur Folge hat, während ihnen eine Reihe anderer gegenübergestellt wird, bei denen dies nicht der Fall ist, ja bei denen sogar eine gesteigerte Empfänglichkeit zurückbleibt.

Überstehen einmaliger Erkrankung

schafft

Immunität.	Keine Immunität oder sogar gesteigerte Empfänglichkeit.
Blattern	Streptok.-Infektion
Lues	Staphylok.-Infektion (Erysipel)
Scharlach	(Angina follicularis.
Masern	Pneumonie
Rötheln (?)	Gonorrhoe
Schafblattern	Influenza
Mumps	Dysenterie
Keuchhusten	Diphtherie
Typhus	Recurrens
Cholera	Malaria
Typhus exanthematicus	Ulcus molle

Wir wollen uns einstweilen nicht näher mit den verschiedenen Formen der Immunität befassen, sondern eine eingehendere Analyse derselben auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, wo wir nämlich die außerordentlich mannigfaltigen Veränderungen kennen gelernt haben werden, welche die Abwehrkräfte des Organismus durch die Immunisierung erfahren. Eine rationelle Einteilung der Immunitätsphänomene

wird sich dann von selbst als natürliche Konsequenz dieser Vorstudien ergeben.

Aktive und passive Immunität.

Wir wollen vielmehr nur darauf hinweisen, daß man nach EHRLICHS Vorgang diese, durch Überstehen einer Krankheit erworbene Immunität, bei der sich der Organismus also durch Betätigung seiner eigenen reaktiven Kräfte gegen die infektiösen Schädlichkeiten zu schützen weiß, als aktive zu bezeichnen pflegt, im Gegensatz zu einer anderen Form der Immunität, bei welcher sich der Organismus rein passiv verhält und seine Widerstandsfähigkeit nur der Einverleibung schützender Substanzen verdankt, die in einem anderen Individuum durch aktive Immunisierung entstanden waren.

Es wäre nun vielleicht naheliegend, anzunehmen, daß die Schwere der überstandenen Erkrankung in einem direkten Verhältnis zu dem Grade der erworbenen Resistenz steht. Diese Annahme wäre jedoch sicher eine irrige. Wie die Erfahrungen, die man bei größeren Epidemien gemacht hat, lehren, verleiht eine ganz leichte ambulatorische Erkrankung an Typhus oder Cholera oft eine ebenso hochgradige Immunität gegen diese pathogenen Mikroorganismen, wie eine schwere Affektion mit hohem Fieber und bedrohlichen Allgemeinerscheinungen, und es erscheint daher die Schwere der letzteren für den Vorgang der Immunisierung von ziemlich geringer Bedeutung. Diese überaus wichtige Tatsache bildet ja geradezu die Grundlage aller unserer Immunisierungsbestrebungen, die beabsichtigen, den Menschen oder Tieren die Gefahren einer schweren Erkrankung zu ersparen und ihnen, ohne die Reservekräfte des Organismus in überflüssiger Weise in Anspruch zu nehmen, mit einem Minimum an Aufwand künstlich jene Widerstandsfähigkeit zu verleihen suchen, die, dem natürlichen Laufe der Dinge folgend, nur um den Preis hochgradiger Gesundheitsstörung erkauft werden kann.

Immunisierung mit kleinen Dosen des Virus.

Da nun aber einerseits die schweren Krankheitserscheinungen, die im Verlaufe von Infektionsprozessen beobachtet werden, auf die Resorption giftiger bakterieller Substanzen zurückgeführt werden müssen, andererseits aber wieder gerade die Resorption dieser Gifte die Vorbedingung für die immunitätverleihende, heilsame Reaktion darstellt, so erhebt sich sofort die Frage, wie es denn möglich ist, diese beiden Vorgänge, die an dasselbe stoffliche Agens geknüpft erscheinen, voneinander zu trennen und die Schädigungen der Giftwirkung zu vermeiden, ohne zu gleicher Zeit des immunisatorischen Nutzeffektes verlustig zu werden.

Dies gelingt nun durch sehr verschiedenartige Kunstgriffe.

Wie alle Giftstoffe, haben natürlich auch die in den Bakterienkulturen gebildeten eine untere Grenze ihrer quantitativen Wirksamkeit, von welcher abwärts keine Krankheitserscheinungen mehr ausgelöst werden. Erst wenn diese minimale krankmachende Dosis überschritten wird, treten Vergiftungssymptome auf. Während nun bei dem natürlichen Verlauf der Infektionskrankheiten offenbar große Mengen giftiger Substanzen in den Kreislauf gelangen, ohne daß wir es in den meisten Fällen verhindern können, haben wir bei unseren künstlichen Immunisierungsversuchen die Dosierung der Giftstoffe bis zu einem gewissen Grade in der Hand, und wir können die einzuführenden Mengen derselben so niedrig wählen, daß nur eben eine leichte Störung des Wohlbefindens, aber keine ernstliche Erkrankung eintritt. Es hat sich nämlich — man muß sagen glücklicherweise — gezeigt, daß auch derartig

Grund-immunität.

kleine Giftdosen schon hinreichen können, um eine gewisse Grundimmunität, wie man sich ausdrückt, zu schaffen. Von dieser Grundimmunität ausgehend, kann man dann in der Giftdose in passenden Zeitintervallen immer mehr und mehr steigen, bis man zu hohen Vielfachen der ursprünglichen, einfach letalen Giftdosis gelangt ist und bis von dem immunisierten Individuum Mengen reaktionslos vertragen werden, die ein normales mit voller Sicherheit töten würden.

Leider hat diese einfachste Form der Immunisierung aber doch nur beschränkte Anwendbarkeit. Theoretisch genommen ist sie nämlich nur da möglich, wo intra corpus eine Vermehrung der eingeführten Giftmengen ausgeschlossen erscheint. Denn würde eine solche nach erfolgter Einverleibung des betreffenden Giftes noch stattfinden, so würde ja damit unser vorsichtig abwägender Dosierungsversuch von vornherein illusorisch gemacht sein. Daraus geht aber mit Notwendigkeit hervor, daß der geschilderte Immunitätsmodus für die hochgradig septikämischen Krankheitserreger, die schon in wenigen Einzelexemplaren Allgemeininfektion hervorrufen können, wie z. B. der Milzbrand oder der Pestbazillus, gänzlich unverwendbar ist und von vornherein nur bei jenen pathogenen Arten Aussicht auf Erfolg bieten kann, welche entweder garnicht vermehrungsfähig sind oder doch im menschlichen oder tierischen Organismus nur über eine sehr geringe Wachstumsenergie verfügen; also im Sinne Bails bei Halbparasiten und Saprophyten.

Immunisierung mit abgeschwächtem Virus.

Nun haben wir aber in einer der früheren Vorlesungen gesehen, daß die Wachstums- und Vermehrungsenergie der Mikroorganismen und mit ihnen ihre Virulenz großen Schwankungen unterliegt und auch experimentell beeinflußbar erscheint, und es ist daher einleuchtend, daß man durch Verwendung abgeschwächter Bakterienrassen, die an das Vegetieren im tierischen Organismus weniger gut angepaßt sind und eventuell auch weniger aggressive Substanzen erzeugen, imstande ist, die oben dargelegte Schwierigkeit zu umgehen und einer gefahrbringenden nachträglichen Giftvermehrung im Organismus vorzubeugen.[1] Auf diesem Prinzipe der Immunisierung mit abgeschwächten Mikroorganismen beruht bekanntlich eine der ältesten Formen der Schutzimpfung, die schon lange Zeit vor einer genaueren Erforschung der Immunitätsphänomene mit Erfolg geübt wurde: die Schutzimpfung gegen die Pocken. Und auch die neueren Immunitätsforschungen haben bezeichnenderweise mit demselben Verfahren eingesetzt, indem Pasteur in genialer Nachbildung der Jennerschen Methode zuerst den Nachweis erbracht hat, daß es gelingt, Tieren durch Einverleibung abgeschwächter Hühnercholerabazillen wirksamen Krankheitsschutz zu verleihen. Seither ist das Verfahren der Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen zu sehr allgemeiner Anwendung gelangt, und es sind die verschiedensten Prozeduren ausfindig gemacht worden, um virulenten Mikroorganismen den gewünschten Grad der Abschwächung zu verleihen.

Dieselben beruhen alle im wesentlichen auf jenen allgemeinen Prinzipien, die wir in einer früheren Vorlesung als maßgebend für die Virulenzabschwächung kennen gelernt haben, und wenn die einzelnen Methoden auch im Detail den Besonderheiten des zu mitigierenden

---

[1] Auch durch Inokulation virulenter Erreger an Körperstellen, die ihnen ungünstige Wachstumsbedingungen darbieten, kann u. U. derselbe Effekt erreicht werden. So bei der Schutzimpfung der Rinder gegen die Lungenseuche, welche mit vollvirulentem Material an der Schwanzspitze vorgenommen wird.

Mikroorganismus angepaßt werden mußten, so zeigen sie doch stets denselben Charakter einer physikalischen, chemischen oder biologischen Schädigung bezw. einer Desakklimatisation der pathogenen Keime.

Immunisierung mit abgetötetem Virus.

Diejenige Schädigung nun, welche zweifellos der Gefahr einer Giftvermehrung i. e. Keimvermehrung im Organismus am wirksamsten vorbeugt, ist natürlich die vollkommene Abtötung der zur Immunisierung dienenden Mikroorganismen, und so sehen wir denn auch in verschiedenster Weise sterilisierte Bakterienkulturen recht häufig als Vakzins dienen. Die Art, wie die Bakterien abgetötet wurden, ist dabei für den Erfolg durchaus nicht ohne Bedeutung. Während z. B. bei dem schonendsten Sterilisierungsverfahren, bei welchem die Mikroorganismen nur den Dämpfen von Chloroform, Äther oder Formaldehyd ausgesetzt werden, die meisten in den Kulturmedien wie in den Bakterienleibern selbst enthaltenen Stoffe vollkommen unverändert und, soweit sie giftiger Natur sind, auch vollkommen wirksam bleiben, bedingen andere deletäre Eingriffe, wie das Erhitzen auf 100° oder der Zusatz antiseptischer Stoffe, häufig eine Zerstörung oder wenigstens Alteration der toxischen Bakterienprodukte, wodurch natürlich die Schwere des immunisatorischen Eingriffes unter Umständen ganz erheblich gemildert werden kann. Da hierbei die immunisierende Wirkung dieser giftigen Substanzen intakt erhalten bleiben kann, so hat man sich des Vorteiles der Giftabschwächung gerade bei den hochtoxischen Bakterienarten, wie bei dem Tetanus- und Diphtheriebazillus, in ausgedehntem Maße bedient. Besonders Jodtrichlorid und Lugolsche Lösung haben sich den Immunitätsforschern in dieser Richtung ganz vortrefflich bewährt und stellen das souveräne Mittel dar, um Toxine bei erhaltener immunisierender Kraft in ihrer Giftigkeit herabzusetzen. Es ist diese Eigenschaft der genannten Stoffe um so wertvoller, als gerade bei den Toxinen des Diphtherie- und Tetanusbazillus die Herstellung einer Grundimmunität oft auf sehr bedeutende Schwierigkeiten stößt und bei Verwendung vollwertiger Gifte entweder gar nicht oder nur mit den größten Opfern an Tiermaterial erkauft werden kann. Wie man sich übrigens die immunisatorische Wirksamkeit abgeschwächter Gifte theoretisch vorzustellen hat, darüber werden wir bei Besprechung von Ehrlichs „Seitenkettentheorie" sehr interessante Aufschlüsse erlangen.

Immunisierung mit Bakterienextrakten.

Fügen wir dem Gesagten noch hinzu, daß man auch die verschiedenartigsten Extrakte von Bakterienkulturen, die je nach der Art ihrer Herstellung die wirksamen Substanzen in mehr oder minder stark verändertem Zustande enthalten, zur Immunisierung verwenden kann und zum Teil auch in praxi verwendet, so haben wir die Möglichkeiten der aktiven Immunisierung so ziemlich erschöpft, und wir wollen hier nur noch eines Spezialfalles der Immunisierung mit Bakterienextrakten in Kürze Erwähnung tun, da derselbe in der letzten Zeit größere theoretische wie praktische Bedeutung erlangt hat: wir meinen die Immunisierung gegen die Aggresine. Begriff und Natur der Bailschen Aggressine haben wir bereits an einer anderen Stelle (Vorlesung III) ausführlicher besprochen und auch erwähnt, daß man Gründe hat, sie für besonders geartete Bestandteile der Bakterienleiber zu halten. Wenigstens ist es Wassermann und Citron gelungen, durch Extraktion frischer lebender Kulturen von Schweineseuche und Schweinepest im Schüttelapparat Flüssigkeiten zu erhalten, die sich in jeder Beziehung analog verhielten wie die Bailschen aggressinhaltigen Exsudate. Es ist nun möglich, sowohl mit den „natürlichen" wie mit

Aggressinimmunisierung.

den eben erwähnten „künstlichen" Aggressinen aktive Immunität hervorzurufen, und zwar gegen Mikroorganismen, bei denen sonst nur ausnahmsweise und unter ganz besonderen Umständen günstige Immunisierungsresultate zu verzeichnen waren, wie bei Hühnercholera, den eben erwähnten beiden Erregern von Schweineepizootien, bei Bubonenpest und anderen mehr, kurz bei einer Reihe von Erregern hämorrhagischer Septikämien, die man, entsprechend der BAILschen Einteilung, den Ganzparasiten zuzählen muß. Offenbar verdankt dieses Immunisierungsverfahren, dem wohl eine große Zukunft prophezeit werden darf, seine Wirksamkeit der besonderen schonenden Extraktion der lebenden Bakterienleiber, bei welcher die wichtigsten Substanzen aus ihnen ausgelaugt werden, ohne daß nennenswerte Giftmengen dabei in Lösung gehen. Es ist zweifellos ein großes und bleibendes Verdienst BAILS, durch seine Arbeiten die Entdeckung dieser neuen wirksamen Immunisierungsverfahren angeregt und gefördert zu haben, auch wenn seine theoretischen Anschauungen über die Natur der Aggressine sich, wie es den Anschein hat, als unhaltbar erweisen sollten.

Zum Schlusse stellen wir die wichtigsten Formen der aktiven Immunisierung mit gleichzeitiger Angabe prägnanter Beispiele in der beiliegenden kleinen Tabelle nochmals übersichtlicher zusammen (nach DIEUDONNÉ).

Aktive Immunisierung.

I. Mit lebenden, vollvirulenten Krankheitserregern:
  a) unter Wahl passender Dosen (Verdünnungsmethode der Tollwutimpfung von HÖGYES);
  b) unter Wahl passender Lokalität der Inokulation (Impfung gegen Lungenseuche des Rindes und Schafpocken an der Schwanzspitze).

II. Mit lebenden, abgeschwächten Krankheitserregern:
  a) Abschwächung durch hohe Temperaturen (Züchtung bei 42°: Milzbrand, Rauschbrand);
  b) Abschwächung mittels Passage durch wenig empfindlichen Tierkörper (Schutzpockenimpfung);
  c) Abschwächung durch Eintrocknung (Tollwutimpfung nach PASTEUR);
  d) Abschwächung durch Zusatz von Antisepticis (Karbolsäure, Kaliumbichromat bei Milzbrand);
  e) Abschwächung durch physikalische Einwirkungen: Belichtung, hoher Luftdruck, Elektrizität usw. (Kaum praktisch verwendet.)

III. Mit abgetöteten Kulturen.
  (Typhus, Cholera, Pest.)

IV. Mit Bakterienextrakten:
  a) mit Bakterienproteinen (Tuberkulin, Mallein);
  b) mit aus den Bakterien durch besondere mechanische Eingriffe gewonnenen Produkten:
    α) Tuberkulin TR (KOCH);
    β) Bakterienplasmine (BUCHNER);
    γ) Aggressine (BAIL, WASSERMANN und CITRON).

V. Mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.
  (Tetanus-, Diphtherietoxin.)

Applikationsweise der Vakzins.

Für die Art, wie die eben erwähnten Impfstoffe und Vakzins in den zu immunisierenden Organismus eingeführt werden, stehen verschiedene Möglichkeiten offen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bedient man sich in der Praxis zu diesem Zwecke der subkutanen Injektion, seltener der Einspritzung in eine Vene, während der intraperitoneale Applikationsmodus wohl nur im Laboratoriumsexperiment zur Anwendung kommt. Bei der Schutzpockenimpfung geschieht, wie allbekannt, die Einverleibung des abgeschwächten Virus durch kleine künstlich gesetzte Epitheldefekte der Haut; ja, HOFMANN hat sogar nachgewiesen, daß man Tiere schon durch einfaches Einreiben einer Bakterienkultur in die frischrasierte Hautoberfläche immunisieren kann. Schließlich hat man auch versucht, vom Verdauungskanal her und zwar entweder durch stomachale oder rektale Einverleibung Immunität auszulösen, ein Verfahren, das aber meist nur bei Verwendung ganz enormer Dosen des Impfstoffes zum Ziele führt.

Folgen der Immunisierung.

Nachdem wir so die wichtigsten Möglichkeiten der aktiven Immunisierung kennen gelernt haben, müssen wir nunmehr darangehen, die Veränderungen näher zu studieren, die der tierische Organismus unter dem Einfluß dieser Prozeduren erleidet, da wir nur auf diese Weise hoffen können, einen tieferen Einblick in das Wesen der Immunitätsphänomene zu gewinnen, die durch eine so rätselhafte Zweckmäßigkeit ausgezeichnet erscheinen.

Nun nehmen geformte und ungeformte Elemente, Zellen, bezw. Zellverbände und Gewebsflüssigkeiten in gleicher Weise Anteil an dem Aufbau des tierischen Organismus, und wir werden daher auf beide Rücksicht zu nehmen und beide, die Gewebe wie die Säfte, getrennt zu untersuchen haben.

Veränderungen des Blutserums.

Wir wollen mit dem Studium der letzteren beginnen, einmal, weil dies dem historischen Entwicklungsgange der Immunitätsforschungen entspricht, dann aber, weil die überwiegend große Mehrzahl der hierüber bekannt gewordenen Tatsachen sich auf die Körperflüssigkeiten, speziell auf das Blutserum bezieht und weil hier, wo es sich um ein strukturloses, keinem selbständigen Stoffwechsel unterworfenes Material handelt, die Verhältnisse viel klarer und leichter zu übersehen sind, als bei den in fortwährender Umbildung begriffenen atmenden, Nährstoffe spaltenden und assimilierenden zelligen Elementen.

Änderung physikalischer Konstanten.

Untersucht man nun, wie dies BELJAEFF getan hat, das Blutserum von in verschiedenster Weise und gegen die verschiedensten Krankheitserreger immunisierten Tieren auf sein grob physikalisches Verhalten, indem man sein spezifisches Gewicht, seine Gefrierpunkterniedrigung, seine Leitfähigkeit für den elektrischen Strom und seinen Brechungsindex, also eine Reihe charakteristischer physikalischer Konstanten ermittelt und mit den entsprechenden Werten normaler Sera vergleicht, so findet man keine erheblichen und insbesondere keine konstanten Differenzen. Es schwanken diese Größen vielmehr innerhalb derselben Grenzen, welche auch für das Serum normaler Tiere Gültigkeit besitzen. Zwar haben SZONTAGH und WELLMANN, die ähnliche Untersuchungen an Diphtherieheilserum angestellt haben, eine Abnahme des elektrischen Leitvermögens und eine Erniedrigung des Gefrierpunktes im Verlaufe der Immunisierung beobachtet, und BUTJAGIN hat eine Zunahme des Brechungsindex konstatiert; wie BELJAEFF jedoch mit Recht hervorhebt, sind alle diese — übrigens

nicht erheblichen — Veränderungen in hohem Grade von dem Ernährungszustande des betreffenden Tieres abhängig und nicht ohne weiteres mit dem eigentlichen Vorgange der Immunisierung in Beziehung zu setzen.

Chemische Veränderungen.

Auch die rein chemische Untersuchung der Sera immuner Tiere hat zunächst keine irgend erheblichen Abweichungen von dem normalen Typus zutage gefördert. Der Trockenrückstand des Serums und der Grad der Alkaleszenz scheint allerdings nach BUTJAGIN meist um ein geringes erhöht zu sein, und auch der Gesamteiweißgehalt der Immunsera dürfte meist etwas größer sein als bei dem Serum normaler Tiere. Man wird jedoch auch diesen geringfügigen Veränderungen keinerlei wesentliche Bedeutung zumessen können und in ihnen kaum mehr sehen dürfen als den Ausdruck der im Verlaufe der Immunisierung veränderten Ernährungs- und Stoffwechselverhältnisse.

In neuerer Zeit jedoch hat JOACHIM das Serum eines Pferdes vor und nach der Immunisierung mit Diphtherietoxin untersucht und dabei eine bedeutende Zunahme des Gesamtglobulins auf Kosten des Albumins konstatiert und auch MOLL hat in dem Serum von Tieren (Kaninchen), die mit subkutanen Injektionen von Pferdeserum behandelt worden waren, eine gesetzmäßige Vermehrung des Globulins bei gleichbleibendem Gesamtgehalt an Eiweiß gefunden. Ob wir hierin wirklich ein typisches Merkmal der Immunsera zu sehen haben, werden weitere Forschungen lehren müssen. Mit Rücksicht auf gewisse, später mitzuteilende Tatsachen scheint dies jedoch durchaus nicht unwahrscheinlich. Zweifellos ist aber, daß auch dieser Befund, wenn er sich bewahrheiten sollte, uns nichts zu sagen vermag, was wir irgendwie zur Erklärung der Immunität zu benutzen imstande wären, zumal ja gerade eines der rätselhaftesten Momente an dem ganzen Immunitätsphänomen, nämlich deren strenge Spezifität, in der gleichmäßig auf die verschiedenartigsten Immunsera verbreiteten Globulinvermehrung gar nicht zum Ausdruck kommt. Während also, wie wir sehen, die gewöhnlichen physikalischen und chemischen Methoden bei dem Studium der Immunsera fast vollkommen versagt haben und uns keine merklichen Veränderungen gegenüber dem Serum normaler Tiere gewahr werden ließen, hat sich die Anstellung des biologischen Experimentes von ganz außerordentlicher Fruchtbarkeit erwiesen und uns mit einer Fülle von Wirkungen bekannt gemacht, die dem Normalserum fehlen.

Biologische Veränderungen.

Die ersten Kenntnisse über diese biologischen Eigenschaften der Immunsera verdanken wir v. BEHRING und seinen Mitarbeitern WERNICKE und KITASATO; bei ihren Studien über die Immunität gegen das Diphtherie- und Tetanustoxin machten diese Forscher zum ersten Male die höchst wichtige und folgenschwere Beobachtung, daß die betreffenden Immunsera eine sehr bedeutende Schutzwirkung auszuüben vermögen, wenn sie den Versuchstieren gleichzeitig oder kurze Zeit nach der Infektion mit den betreffenden Giften beigebracht werden. Folgendes Beispiel mag einen Begriff von der Höhe dieser Schutzwirkung geben: 5 ccm des Serums eines gegen Tetanus immunisierten Kaninchens wurden mit 1 ccm keimfrei gemachten Tetanustoxins vermischt, das Mäuse noch in der winzigen Dosis von 0,0001 ccm sicher zu töten vermochte. Vier Mäuse erhielten von dieser Mischung je 0,2 ccm, somit 0,033 ccm Toxin oder mehr als das 300fache der sonst für Mäuse tödlichen Dosis; die Kontrolltiere erhielten je 0,0001 ccm des Toxins

Antitoxische Sera.

ohne weiteren Zusatz. Während nun die letzteren binnen 36 Stunden sämtlich an typischem Tetanus zugrunde gingen, blieben die ersterwähnten vier Mäuse dauernd gesund und zeigten niemals eine Spur von tetanischen Erscheinungen, so daß also durch die Beimischung des Immunserums mehr als das 300fache der letalen Toxindosis vollkommen unschädlich gemacht wurde. Versuche mit Blut und Serum nichtimmunisierter Kaninchen, sowie mit normalem Rinder-, Kälber-, Pferde- und Hammelserum verliefen vollkommen negativ, woraus folgt, daß die genannte Schutzwirkung lediglich den Immunseris zukommt und eine spezifische Eigenschaft derselben darstellt. Tizzoni und Cattani haben die zu supponierenden wirksamen Substanzen, denen die Immunsera ihre Schutzkraft verdanken, als Antitoxine bezeichnet, ein Name, der sich bald volles Bürgerrecht verschafft hat und heute in den allgemeinen medizinischen und nichtmedizinischen Sprachgebrauch übergegangen ist. Seit den klassischen Untersuchungen von v. Behring, Wernicke und Kitasato haben wir eine ganze Reihe von weiteren Antitoxinen kennen gelernt: Ehrlich hat solche im Serum von Tieren aufgefunden, die er gegen die giftigen Planzeneiweißstoffe Rizin, Abrin, Crotin immunisiert hatte; Calmette, Phisalix und Bertrand sowie Fraser haben ein Antitoxin gegen Schlangengift, Wassermann gegen das Toxin des Bacillus pyocyaneus hergestellt; Kempner gegen das äußerst heftig wirkende Gift des bei Fleischvergiftungen gefundenen Bacillus botulinus, Pröscher gegen das Phrynolysin, das in gewissen drüsigen Organen der Krötenhaut enthalten ist, Sachs gegen das Gift der Kreuzspinne. Dagegen war es bis vor kurzem nicht einwandfrei gelungen, Antiendotoxine zu erzeugen, also durch Immunisierung Blutsera zu gewinnen, welche die giftig wirkenden Inhaltsstoffe der Bakterien zu neutralisieren vermochten, eine Tatsache, der wir bereits bei anderer Gelegenheit (Vorlesung VI) begegnet sind. Erst in letzter Zeit scheint auch dieses Problem durch Macfadyen, Besredka, Kraus und andere Forscher einer befriedigenden Lösung zugeführt worden zu sein, indem es nämlich gelang, bei Behandlung von Versuchstieren mit Typhus- und Choleraendotoxinen, kräftige antiendotoxische Sera zu erzielen. Pfeiffer und seine Schule steht freilich diesen Antiendotoxinen derzeit noch skeptisch gegenüber. — Nachfolgende Tabelle bringt eine Aufzählung der wichtigsten bekannt gewordenen Antitoxine.

Antitoxine.

Antitoxine.

a) gegen bakterielle Toxine:

1. gegen Diphtherietoxin;
2. „ Tetanustoxin;
3. „ Botulismustoxin;
4. „ Pyocyaneustoxin;
5. „ Rauschbrandtoxin;
6. „ Staphylotoxin;
7. „ Paratyphustoxin;
8. „ Typhustoxin;
9. „ Choleratoxin und andere Vibrionentoxine;
10. „ Dysenterietoxin;
11. „ Pesttoxin;

(7.–11.: Endotoxine?)

b) gegen tierische Toxine:

1. gegen Schlangengift (Venin);
2. „ Fischgift;
3. „ Aalgift;
4. „ Salamandergift;
5. „ Krötengift (Phrynolysin);

6. gegen Skorpionengift;
7. „ Spinnengift (Arachnolysin);
8. „ Wespengift und Bienengift;
9. „ Ermüdungstoxin? (Kenotoxin, WEICHARDT).

c) gegen pflanzliche Toxine:

1. gegen Rizin;
2. „ Abrin;
3. „ Crotin;
4. „ Robin;
5. „ Phallin, das Toxalbumin von Amanita phalloïdes;
6. „ Pollengift (Heufiebergift).

Überblickt man die eben gegebene Zusammenstellung, so bemerkt man, daß also nicht nur bakterielle Toxine zur Entstehung von Antitoxinen Veranlassung geben, sondern auch die verschiedensten Giftstoffe pflanzlichen und tierischen Ursprungs. Schon hierdurch erhält die Tatsache der Antitoxinbildung ein viel allgemeineres biologisches Gepräge.

Die entgiftenden Wirkungen sind nun aber durchaus nicht die einzigen neuerworbenen Eigenschaften, die den Immunseris zukommen. Manche Sera zeigen nämlich, obwohl bei ihnen antitoxische Kräfte nicht zu beobachten sind, dennoch eine sehr ausgesprochene Schutzwirkung, die sich jedoch gegen die lebenden Bakterien richtet und die sich darin äußert, daß eine rasche Zerstörung der letzteren eintritt, wenn sie zugleich mit dem Immunserum in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt werden. Die gründlichsten Untersuchungen über diese eigenartige Wirkung der Immunsera verdanken wir PFEIFFER und ISSAEFF, und zwar beziehen sich dieselben vornehmlich auf den Vibrio der Cholera asiatica und verwandte, zum Teil aus dem Wasser isolierte Vibrionenarten.

Bakteriolytische Immunsera.

Spritzt man einem Meerschweinchen eine gewisse Menge virulenter Agarkultur des KOCHschen Vibrio ein, etwa $^1/_2$ oder 1 Öse, so erliegt es nach durchschnittlich 6—7 Stunden unter charakteristischen Symptomen, die mit den klinischen Erscheinungen des Stadium algidum der menschlichen Cholera gewisse Analogien darbieten. Bei der Sektion zeigt sich die Peritonealhöhle der Tiere mit reichlichen Mengen seröser Flüssigkeit angefüllt, in der man bei mikroskopischer Beobachtung die Vibrionen sich äußerst lebhaft umherbewegen sieht. Ebenso finden sich im Herzblut und in allen Organen unter Umständen große Mengen der Mikroorganismen. Ganz anders verläuft das Experiment, wenn gleichzeitig oder vorher eine minimale Menge wirksamen Immunserums injiziert worden war. Entnimmt man von Zeit zu Zeit mit Hilfe eines Kapillarröhrchens, das durch die Bauchdecken in die Peritonealhöhle eingeführt wird, einen kleinen Tropfen des daselbst angesammelten Exsudates und bringt denselben unter das Mikroskop, so kann man eine eigentümliche Veränderung an den Vibrionen beobachten, die PFEIFFER und ISSAEFF in folgender klassischer Weise beschreiben. „Dieselben schrumpfen zu kleinen Kügelchen zusammen, welche zunächst den Farbstoff noch ziemlich stark aufnehmen und dann oft das Aussehen von Mikrokokken darbieten. Diese Kügelchen werden bald blasser und blasser, man kann direkt verfolgen, wie ihre Substanz in der Exsudatflüssigkeit sich auflöst; schließlich bleiben nur noch schwach sichtbare Schatten als Residuen der untergegangenen Vibrionen zurück, bis auch diese letzten Reste verschwinden.“ Die Schnelligkeit dieses

Pfeiffersches Phänomen.

Zerstörungsprozesses ist annähernd proportional der Menge des angewendeten Serums; unter günstigen Umständen können ganz enorme Mengen der Vibrionen in der kurzen Zeit von 40—60 Minuten vollkommen abgetötet werden. Dabei bleiben die Versuchstiere am Leben und reagieren auf die Infektion meist nur mit mehr oder weniger hochgradigem Temperaturabfall. Normale Sera oder Sera von Tieren, die gegen andere Mikroorganismen immunisiert wurden, zeigen bei gleichem Verdünnungsgrad weder Schutzwirkungen noch jene eigentümlichen, unter dem Namen des PFEIFFERschen Phänomens bekannten Auflösungserscheinungen der Choleravibrionen, die WASSERMANN einmal in sehr treffender und charakteristischer Weise mit dem Schmelzen von Wachs in heißem Wasser vergleicht. Da diese bakteriziden Wirkungen der Immunsera bei den Versuchen PFEIFFERS und seiner Schüler immer nur im tierischen Organismus, niemals aber außerhalb desselben, in vitro, zu beobachten waren, so nahm PFEIFFER an, daß sie nicht durch einen Gehalt an präformierten bakteriziden Stoffen zu erklären seien, sondern daß infolge der Übertragung des Serums auf das Meerschweinchen eine Reaktion im Organismus dieses Tieres ausgelöst werde, wodurch die inaktiv im Serum enthaltenen Antikörper in die aktive spezifisch-bakterizide Modifikation übergeführt würden. Später hat man jedoch das PFEIFFERsche Phänomen in vielen Fällen auch in vitro ohne Schwierigkeit hervorrufen können, so daß es also überflüssig erscheint, eine Intervention des lebenden Organismus anzunehmen. Wir werden auf die bakteriziden Wirkungen der Immunsera, die viel bedeutender sind, als die des normalen Serums, noch zurückzukommen haben und werden auch die Gründe kennen lernen, die bei den älteren Versuchen, sie in vitro nachzuweisen, so häufig zu negativen Resultaten geführt haben. Hier handelt es sich nur darum, uns mit den wichtigsten Eigenschaften der Immunsera bekannt zu machen, ohne auf ihre genauere Analyse einzugehen. Nur dies eine sei noch erwähnt, daß wirksame bakteriolytische Immunkörper unter anderem gegen folgende Arten gewonnen wurden.

Pfeiffers Phänomen in vitro.

Bakteriolysine gegen:

Vibrio cholerae asiaticae,
„ Metschnikoff und andere Vibrionen,
Bacterium typhi,
„ coli,
„ dysenteriae,
„ paratyphi,
„ pyocyaneum,
Bacillus influenzae,
Bacterium pestis bubonicae.

Meist zeigen die antibakteriellen Immunsera noch eine zweite Art von Einwirkung auf die homologen Mikroorganismen, deren Kenntnis wir GRUBER und DURHAM verdanken und die, wie Sie wissen, unter dem Namen der Agglutination zu vielfacher praktischer Anwendung gelangt ist.

Agglutination.

Bekanntlich ist das Phänomen der Agglutination durch folgende Merkmale charakterisiert. Handelt es sich, wie so häufig, um bewegliche Bakterienarten, so ist die erste Veränderung, die man nach der Mischung der Kultur mit dem betreffenden Serum beobachten kann, eine vollkommene Immobilisierung der einzelnen Individuen. Während

dieselben vor der Einwirkung des Immunserums mit großer Lebhaftigkeit durch das Gesichtsfeld des Mikroskopes schwammen, stellen sie bei der Berührung mit den wirksamen Substanzen, den Agglutininen, fast momentan ihre Bewegungen ein und liegen nunmehr regungslos nebeneinander. In diesem Momente sind die einzelnen Bakterien noch gleichmäßig über das ganze Gesichtsfeld verteilt. Bald macht sich jedoch eine zweite und viel wichtigere Veränderung geltend, die auch bei unbeweglichen Arten zu beobachten ist und von der das ganze Phänomen seinen Namen hat: es bilden sich nämlich mehr oder weniger große Bakterienhäufchen, zwischen denen breite Straßen von Flüssigkeit freibleiben, die nur sehr vereinzelte oder auch gar keine Mikroorganismen enthalten. Beobachtet man das Phänomen nicht unter dem Miskroskop, sondern im Reagenzglas, so sieht man, wie sich in der zuerst vollkommen homogenen und gleichmäßig getrübten Bakterienaufschwemmung zunächst wolkenartige Schlieren bilden, die sich allmählich verdichten und in Form eines flockigen lockeren Niederschlages zu Boden sinken, während sich die überstehende Flüssigkeit vollkommen klärt. Eine Schädigung oder gar Abtötung der Mikroorganismen ist mit diesem Vorgange der Haufenbildung nicht verbunden; die agglutinierten Keime erweisen sich vielmehr als vollkommen lebensfähig und vermehren sich sogar nicht selten im agglutinierten Zustand, wobei sie manchmal zu eigentümlichen starren Fadenkonvoluten auswachsen, ein Phänomen, das PFAUNDLER als Fadenreaktion beschrieben hat. Ja, selbst so zarte und sonst leicht zu zerstörende biologische Funktionen wie die Lichtproduktion der Leuchtbakterien erleiden nach BALLNER durch die Einwirkung der Agglutinine keinerlei Beeinträchtigung. Irgend eine schützende Wirkung wird man daher diesen Stoffen im Gegensatze zu den Antitoxinen und Bakteriolysinen nicht ohne weiteres zuerkennen dürfen.

Faden-reaktion.

Andererseits ist aber das Leben der Mikroorganismen durchaus kein unbedingtes Erfordernis für das Zustandekommen der Agglutination — die Reaktion gelingt vielmehr ganz ebensogut mit vorsichtig durch Chloroform oder Formaldehyddämpfe abgetöteten Mikroorganismen, eine Tatsache, die für ihre diagnostische Verwendung am Krankenbette natürlich eine bedeutende Vereinfachung gestattet, da man nicht nötig hat, sich jedesmal frische Kulturen zu verschaffen, sondern sich für längere Zeit mit einer formalinisierten Bakterienaufschwemmung versehen kann.

Agglutination toter Bakterien.

Wie die PFEIFFERsche Reaktion ist auch die Agglutinationsreaktion — die in ihrer praktischen Verwendung zur klinischen Typhusdiagnose auch als WIDALsche Reaktion bezeichnet wird — streng spezifisch, d. h. sie erfolgt nur mit jenen Bakterienarten, die zur immunisatorischen Erzeugung des betreffenden wirksamen Serums gedient hatten. Auf einige scheinbare Abweichungen von diesem Gesetz der Spezifität und ihre mutmaßliche Deutung werden wir noch später zurückzukommen haben.

Widalsche Reaktion.

Es sollen hier nur noch die wichtigsten Bakterienarten, mit welchen Agglutinine erzeugt wurden, aufgezählt werden.

Agglutinine gegen:

Bacillus typhi,
„ paratyphi A u. B,
Bacterium coli,
„ dysenteriae,
Bacillus lactis aerogenes,

Bacterium pestis,
„ diphtheriae,
Bacillus tetani,
„ Friedländer,
„ scleromatis,

Bacillus enteritidis,	Streptococcus pyogenes,
„ proteus,	Staphylococcus aureus,
„ pyocyaneus,	Pneumococcus,
Bacterium influenzae,	Meningococcus intracellularis,
Bacillus tuberculosis,	Micrococcus melitensis,
„ mallei,	Vibrio cholerae asiaticae.

Auf eine weitere interessante Eigenschaft vieler antibakterieller Immunsera hat zuerst KRAUS aufmerksam gemacht. Mischt man z. B. das bakterienfreie Filtrat einer älteren Typhusbouillonkultur mit dem homologen Serum, so tritt in dem ursprünglich vollkommen klaren Gemisch nach längerem Stehen eine Trübung auf, die sich schließlich als lockerer Niederschlag zu Boden setzt. Kulturen anderer Bakterienarten geben diese „spezifischen Niederschläge" mit Typhusserum nicht. Da besonders ältere Kulturen das KRAUSsche Phänomen in voller Deutlichkeit hervortreten lassen, so nimmt man an, daß es sich bei dieser Reaktion um freigewordene Bestandteile der Bakterienleiber handelt, die infolge des in allen älteren Kulturen eintretenden Zellzerfalls in Lösung gehen und von den wirksamen Substanzen des Immunserums gefällt oder, wie der technische Ausdruck lautet, präzipitiert werden. Die wirksamen Substanzen selbst bezeichnet man als Präzipitine oder Koaguline.

Spezifische Niederschläge.

Präzipitine.

Wie PALTAUF und KRAUS durch eine Reihe von höchst ingeniösen Experimenten dargetan haben, stehen die Präzipitine in außerordentlich naher Beziehung zu dem früher erwähnten Agglutinationsphänomen, indem nämlich das Immunserum bei seiner Berührung mit den teils in Lösung befindlichen, teils den Bakterienkörpern noch anhaftenden „agglutinierbaren" Substanzen spezifische Niederschläge bildet, die die Bakterien miteinander verkleben lassen. Andere Forscher glauben allerdings die Präzipitine und ihre Muttersubstanzen streng von den Agglutininen trennen zu müssen.

Endlich haben wir noch der durch Immunisierung erzeugten Immunopsonine und Bakteriotropine zu gedenken, welche, wie wir bereits wissen, die betreffenden zelligen Elemente zur Phagozytose vorbereiten und sich von den ähnlich wirkenden Opsoninen der normalen Sera vor allem durch ihre größere Thermostabilität unterscheiden. Sie sind oft in so großer Menge in den Immunseris vorhanden, daß ihre Wirkung selbst noch bei 1000facher Verdünnung derselben zutage tritt, was bei normalem Serum niemals der Fall ist. Da wir über ihre mutmaßliche Wirkungsweise bereits in einem der vorhergehenden Kapitel gesprochen haben, so können wir uns hier mit dem bloßen Hinweis begnügen, daß diese Tropine, unabhängig von den Arbeiten WRIGHTS, durch NEUFELD und RIMPAU im Pneumokokken- und Streptokokkenimmunserum entdeckt wurden und gegenwärtig mit besonderem Eifer von den Immunitätsforschern studiert werden. Spezifische Tropine wurden bereits durch Immunisierung mit folgenden Bakterienarten erzielt:

Bakteriotropine.

Tropine gegen:

Streptokokken,	Choleravibrionen,	Dysenteriebazillen,
Pneumokokken,	Typhusbazillen,	Tuberkelbazillen,
Staphylokokken,	Paratyphusbazillen,	Pestbazillen,
Meningokokken,		Milzbrandbazillen.

Wie wir eben gesehen haben, kommen also den antibakteriellen Immunseren sehr verschiedenartige Wirkungen zu, die wir uns kaum anders als durch die Annahme erklären können, daß in ihnen be-

Antikörper. sondere wirksame Substanzen, „A n t i k ö r p e r", wie wir sie zusammenfassend nennen wollen, enthalten sind. Wenn es nun zunächst auch am einfachsten ist, für jedes der verschiedenen beobachteten Phänomene einen besonders gearteten Antikörper anzunehmen, und wenn wir daher dementsprechend von Bakteriolysinen, Agglutininen, Präzipitinen und Bakteriotropinen gesprochen haben, so ist doch zweifellos der Gedanke naheliegend, daß es sich hierbei doch nur um verschiedenartige Wirkungen eines und desselben Antikörpers handeln könnte, und wir haben ja auch bereits darauf hingewiesen, daß speziell zwischen den agglutinierenden und präzipitierenden Eigenschaften des Serums ein solcher Zusammenhang tatsächlich bestehen dürfte. Es hat sich jedoch bei genauen vergleichenden Versuchen das zweifellose Ergebnis herausgestellt, daß im übrigen die verschiedenen Serumwirkungen durchaus nicht in ihrer Intensität miteinander parallel zu gehen brauchen, ja daß manchen sonst hochwirksamen Seren die eine oder andere Fähigkeit vollkommen fehlen kann, so daß also z. B. nur Bakterienauflösung und Agglutination, aber keine opsonische Wirkung durch sie hervorgerufen wird usf. Derartige und andere Tatsachen haben denn zu der Überzeugung geführt, die wohl von den meisten Immunitätsforschern heute geteilt werden dürfte, daß nämlich doch die A n n a h m e v e r s c h i e d e n a r t i g e r A n t i k ö r p e r f ü r d i e e i n z e l n e n S e r u m f u n k t i o n e n d e r z e i t a l s d i e w e i t a u s w a h r s c h e i n l i c h s t e b e z e i c h n e t w e r d e n m u ß.

Erweiterung des Begriffs „Immunisierung".

Die bisher besprochenen Immunsera erstreckten ihre Wirksamkeit, wie wir gesehen haben, entweder auf die Bakterienleiber und ihre Inhaltsstoffe oder aber auf die von ihnen produzierten Toxine, eventuell auch auf Giftstoffe pflanzlicher oder tierischer Provenienz, die den Toxinen in ihren Eigenschaften nahestehen. Damit wäre nun aber das Kapitel von den Wirkungen der Immunsera sensu strictiori, die sich ja naturgemäß nur gegen die Krankheitserreger oder gegen ihre Gifte richten können, erschöpft, wenn nicht die emsigen und erfolgreichen Studien der letzten Jahre zu e i n e r g a n z u n g e a h n t e n E r w e i t e r u n g d e s B e g r i f f e s d e r I m m u n i s i e r u n g g e f ü h r t h ä t t e n. Hatte man nämlich ursprünglich, wie das ja schon in dem Namen zum Ausdruck kommt, nur die künstliche Erhöhung der Resistenz gegenüber krankmachenden Agentien darunter verstanden, so stellte sich in den letzten Jahren immer mehr und mehr heraus, daß auch die systematische parenterale, d. h. nicht auf dem Wege des Magendarmkanals erfolgende Einverleibung ungiftiger Substanzen der verschiedensten Provenienz ganz ähnliche Veränderungen in dem Blutserum der damit behandelten Versuchstiere hervorzurufen vermag, wie wir sie eben bei den antitoxischen und antibakteriellen Immunseren beschrieben haben, u n d d a ß s o m i t d i e E n t s t e h u n g d e r B a k t e r i o l y s i n e, A g g l u t i n i n e, P r ä z i p i t i n e u n d A n t i t o x i n e n u r e i n e n S p e z i a l f a l l e i n e s v i e l a l l g e m e i n e r e n G e s e t z e s d a r s t e l l t. In konsequenter Fortbildung des bestehenden Sprachgebrauches bezeichnet man daher auch die nach dem Typus der echten Immunisierung mit bakteriellen Substanzen vorgenommene Einführung derartiger ungiftiger Stoffe als I m m u n i s i e r u n g, die gewonnenen Sera als I m m u n s e r a. Die hierbei entstandenen wirksamen Bestandteile der Immunsera nennt man, wie schon gesagt, A n t i k ö r p e r. Die zur Immunisierung dienenden Stoffe, durch deren Einverleibung die Bildung der Antikörper ausgelöst wurde, kann man nach einem

von DEUTSCH herrührenden Vorschlage kurz und zweckmäßig als Antigene bezeichnen. Um übrigens den sprachlichen Widerspruch zu beheben, der in speziellen Fällen daraus entsteht, daß solche mit irgendwelchen giftigen oder ungiftigen Antigenen vorbehandelte Tiere als „immunisiert" bezeichnet werden, auch wenn ihre Widerstandsfähigkeit durchaus nicht zugenommen hat, ja sogar — wir werden auch dafür noch Beispiele kennen lernen — vielleicht wesentlich geringer geworden ist, hat PIRQUET für diesen neuen Zustand des Organismus den Namen „Allergie", d. h. veränderte Reaktionsfähigkeit, geprägt und bezeichnet dementsprechend jene Stoffe, deren Einverleibung diesen Zustand hervorruft, als Allergene. Der Ausdruck „Immunität" bliebe dann nur für jene Fälle von Allergie reserviert, wo wirklich Unempfindlichkeit oder gesteigerte Widerstandsfähigkeit erzielt wurde. —

Antigene.

Allergie.

Antigene bezw. Allergene finden sich nun in allen Geweben, Zellen und Körperflüssigkeiten organisierter Lebewesen. Vor allem haben die roten Blutkörperchen wegen ihrer besonderen Stellung im Haushalt des tierischen Organismus und wegen der großen Bequemlichkeit, die sie als isolierte, unabhängige Zellen für das Experiment darbieten, seit längerer Zeit die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher auf sich gelenkt. BELFANTI und CARBONE haben zuerst gefunden, daß das Serum von Pferden, das normalerweise für Kaninchen vollkommen unschädlich ist, bei der Immunisierung mit Kaninchenblut hochgradig toxische Eigenschaften für diese Tierspezies erlangt und besonders bei intravenöser Applikationsweise Kaninchen schon in ganz minimalen Dosen zu töten vermag. Anderen Tierspezies gegenüber zeigte sich dieses Immunserum vollkommen indifferent und verhielt sich nicht anders wie normales Pferdeserum. BORDET hat dann die Eigenschaften solcher durch Blutinjektionen erzeugter Immunsera eingehender studiert und konnte nachweisen, daß sie auch in vitro ganz besondere Wirkungen hervorrufen, indem sie instande sind, die homologen Blutkörperchen derart zu schädigen, daß es zu einem Austritt des Hämoglobins aus ihnen kommt. Das früher deckfarbene, undurchsichtige Blutgemisch wird infolgedessen lackfarben, es tritt, wie man sich ausdrückt, Hämolyse ein. Da jedoch bei diesem Vorgange die Blutkörperchenstromata vollkommen intakt und erhalten bleiben und durch Zentrifugieren des hämolysierten Blutgemisches leicht als Erythrozytenschatten nachgewiesen werden können, so ist im Grunde dieser jetzt so gebräuchliche Terminus technicus nicht ganz glücklich gewählt, indem er leicht die Vorstellung einer vollkommenen Auflösung und Zerstörung der roten Blutkörperchen erwecken könnte. Das Wesentliche des Vorganges ist jedoch, wie bereits an anderer Stelle gesagt, nur der Austritt des Hämoglobins in die umgebende Flüssigkeit. Anderen Arten von Blutkörperchen gegenüber zeigen sich diese hämolytischen Immunsera entweder vollkommen unwirksam oder doch nicht wirksamer als die Sera normaler, nicht mit Blut behandelter Tiere.

Immunhämolysine.

Wie die spezifisch bakteriziden Sera, so zeigen auch die hämolytischen meist noch eine Reihe weiterer Eigenschaften. Auch bei den roten Blutkörperchen kommt es häufig zu einem klumpigen Zusammenballen der einzelnen Zellen, zu einer echten Agglutination; aus Gründen, auf die wir noch zurückzukommen haben werden, tritt jedoch dieses Phänomen bei frischen Immunseris weniger deutlich hervor als bei etwas älteren; häufig genügt es aber, sie kurze Zeit auf 55—60° zu erwärmen, um ihre agglutinierenden Eigenschaften zu

Hämagglutinine.

demonstrieren, die sonst durch die rasch eintretende Hämolyse verdeckt wurden.

Auch Analoga der KRAUSschen Präzipitine sind bei den hämolytischen Immunseris nicht selten zu beobachten, indem sie beim Vermischen mit dem Blutserum der homologen Art Trübungen, bezw. oft sehr voluminöse Fällungen hervorrufen. Da derartige Präzipitine in noch reichlicherem Maße entstehen, wenn man die Immunisieruug statt mit Blut mit dem zugehörigen zellfreien Serum vornimmt, so kann es nicht zweifelhaft sein, daß auch die Präzipitine der hämolytischen Sera wenigstens zum Teil auf die gleichzeitig mit den Blutscheiben eingeführten Serummengen zurückzuführen sind. Will man daher die Präzipitinbildung bei der Immunisierung möglichst einschränken und möglichst reine Hämolysine erhalten, so muß man die roten Blutkörperchen vor der Injektion durch mehrfaches Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren von den letzten anhaftenden Serumspuren zu befreien trachten. Endlich finden sich in diesen Immunseris auch phagozytosebefördernde Stoffe, also, wie wir sie nennen können, Hämotropine.

Hämotropine.

Zytotoxine.

Die roten Blutkörperchen sind nun aber durchaus nicht die einzigen Zellen des tierischen Organismus, gegen die auf immunisatorischem Wege Antikörper hergestellt wurden. Wie man nämlich durch Injektion von roten Blutkörperchen hämolytisch wirkende Sera erzielen kann, so erhält man durch Einspritzung weißer Blutzellen bezw. leukozytenhaltiger Organe, wie Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, leukotoxische Sera, welche, ganz ähnlich wie das von den Staphylokokken und anderen Bakterienarten produzierte Leukozidin, die weißen Blutkörperchen schädigen und abtöten. Diese letzteren verlieren infolge der Einwirkung solcher Sera ihre Beweglichkeit und ziehen ihre Pseudopodien ein, um schließlich zu blasigen, durchscheinenden Kugeln zu degenerieren.

Leukotoxine.

Epitheliotoxine.

v. DUNGERN hat ferner Trachealepithel vom Rinde in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingebracht und dabei die folgenden merkwürdigen Beobachtungen gemacht. Wenn die Versuchstiere normale, noch nicht vorbehandelte Meerschweinchen waren, so hielten sich die injizierten Flimmerepithelien noch mehrere Tage lang in ihrer Bauchhöhle am Leben, veränderten ihre Form, wurden kugel- oder tonnenförmig und bewegten sich nach v. DUNGERNS Beschreibung wie Geißelinfusorien in der Peritonealflüssigkeit umher. Wurden jedoch zu diesen Versuchen Tiere verwendet, welche bereits längere Zeit mit Epithelinjektionen vorbehandelt worden waren, oder wurden den normalen Versuchstieren zugleich mit dem Trachealepithel entsprechende Mengen des Immunserums beigebracht, so stellten die Zellen bald ihre Bewegungen ein und gingen nach bedeutend kürzerer Zeit zugrunde. Das Immunserum verhielt sich somit den Trachealepithelien gegenüber wie ein lähmendes Gift.

Spermotoxine.

Ganz ähnliche Wirkungen zeigte das von METSCHNIKOFF und LANDSTEINER ungefähr gleichzeitig beschriebene spermotoxische Immunserum den Samenfäden gegenüber. Während diese sich in normalem Meerschweinchenserum lange Zeit lebend und bewegungsfähig erhalten, werden sie durch das spezifische Serum bereits binnen weniger Minuten immobilisiert und abgetötet, ohne jedoch weitere Auflösungs- oder Zerfallserscheinungen darzubieten. Höchst merkwürdig und beachtenswert ist dabei, daß die Versuchstiere nicht nur gegen die Spermatozoen

fremder Tierspezies immunisiert werden konnten, sondern auch gegen die arteigenen Samentierchen. Dabei richtete sich die toxische Wirksamkeit des so erhaltenen Immunserums sowohl gegen die Spermatozoen anderer Individuen derselben Art, als auch gegen diejenigen desselben Tieres, das das Immunserum geliefert hatte — eine zweifellos außerordentlich interessante und bedeutungsvolle Tatsache von großer biologischer Tragweite. Auch im tierischen Organismus vermögen übrigens, wie de Leslie gezeigt hat, die Spermotoxine ihre Wirkung zu entfalten. Männliche Mäuse konnten nämlich durch Behandlung mit diesem zytotoxischen Serum steril gemacht werden, wobei ihr Sperma zugleich seine antigenetische Wirkung, also seine Fähigkeit, Spermotoxinbildung hervorzurufen, verloren hatte.

Während die bis jetzt besprochenen Zytotoxine — so nennt man nämlich die auf immunisatorischen Wege erzeugten Zellgifte — vermöge der besonderen Eigenart der zelligen Gebilde, auf die sich ihre Wirksamkeit erstreckt, ohne Schwierigkeit auch im Reagenzglasversuch studiert werden können, da sie sich durch sehr sinnfällige Veränderungen — Austritt des Hämoglobins bei den Erythrozyten, Einstellung der Bewegungen bei Flimmerepithelien und Spermatozoen — dokumentieren, ist eine Reihe weiterer zytotoxischer Wirkungen nur im Tierversuch nachzuweisen.

Hepatotoxine.

Delezenne behandelte Kaninchen und Enten mit Injektionen von Hundeleber und erhielt hierbei Sera, die imstande waren, Hunde unter spezifischen Störungen der Leberfunktionen zu töten. Es kam bei diesen Versuchstieren zur Verminderung der Harnstoffausscheidung, Vermehrung des Ammoniaks, zum Auftreten von Leuzin und Tyrosin im Harn, bei reichlicher Zuckerzufuhr auch zu alimentärer Glykosurie. Die Autopsie ergab Nekrose bezw. fettige Degeneration der Leber, also einen Befund, der mit den Veränderungen bei akuter gelber Leberatrophie große Ähnlichkeit aufwies. — Lindemann injizierte Meerschweinchen eine Emulsion von Kaninchennieren und fand, daß das so erhaltene Serum bei Kaninchen Albuminurie und urämische Erscheinungen hervorrief, die zum Tode führten. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren dieser Versuchstiere ergab einen ausgedehnten Zerfall der Epithelzellen der Tubuli contorti. Delezenne erhielt von Enten nach Behandlung mit Emulsionen von Hundehirn ein wirksames neurotoxisches Serum, das Chromatolyse und Vakuolenbildung an den Ganglienzellen hervorrief, und ähnlicher Cytotoxine wurden noch eine ganze Reihe dargestellt, von deren Aufzählung wir jedoch, um nicht durch die Wiederholung analoger Tatsachen allzusehr zu ermüden, hier absehen wollen.

Nephrotoxine.

Neurotoxine.

Antizytotoxine.

Die unstreitig außerordentlich weitgehenden Analogien, welche nach unseren Ausführungen zwischen den giftigen Substanzen der Immunsera und den echten bakteriellen Toxinen bestehen, haben den Gedanken nahegelegt, ob es nicht auch möglich wäre, Antitoxine gegen sie zu erzeugen, ganz so wie dies bei den Bakteriengiften gelernen lungen ist. Diese Vermutung hat sich in der Tat bestätigt, und wir damit eine weitere Gruppe von Antikörpern kennen, nämlich die Antizytotoxine.

Antihämolysine.

Von diesen sind es besonders die Antihämolysine, also jene Antikörper, welche imstande sind, die Auflösung der Erythrozyten durch hämolytische Immunsera zu verhindern, die eine eingehende Bearbeitung erfahren haben. Der typische Weg, den man einzuschlagen hat, um

derartige Antihämolysine herzustellen, ist ungefähr der folgende. Wir nehmen die roten Blutkörperchen einer Tierspezies A und injizieren sie in steigenden Dosen einer anderen Spezies B, die infolgedessen ein wirksames Hämolysin für das Blut von A produziert. Dieses blutlösende Immunserum wird dann vorsichtig zur Immunisierung der Spezies A verwendet, die nun ihrerseits das gewünschte Antihämolysin erzeugt. Man kann nun zwar auch zur Gewinnung des letzteren unter Umständen eine dritte Tierspezies C heranziehen; aus Gründen, die jedoch erst später auseinandergesetzt werden können, ist es jedoch sicherer und vorteilhafter, sich zu diesem Zwecke derselben Art zu bedienen, welche das Blut geliefert hat, also gegenüber dem Hämolysin durch besondere Empfindlichkeit ausgezeichnet ist.

Nach genau dem gleichem Schema hat man auch andere Antizytotoxine gewonnen: Antispermotoxine, Antihepatotoxine, Antineurotoxine usf. Auf den Mechanismus der Wirkung aller dieser Antikörper, die sich insgesamt durch die Fähigkeit auszeichnen, die Wirkung der entsprechenden Zytotoxine zu paralysieren, werden wir noch an einer anderen Stelle einzugehen haben.

Antifermente.

Diesen Antitoxinen und Antilysinen reihen sich ihrer biologischen Wirksamkeit nach die verschiedenen immunisatorisch erzeugten Hemmungsstoffe der Fermente, die sog. Antifermente an, deren wichtigste Vertreter im folgenden zusammengestellt sind.

Antifermente gegen:

Labferment,	Laccase,
Pepsin,	Tyrosinase,
Trypsin,	Cynarase,
Fibrinferment,	Steapsin,
Urease,	Bakterienfermente.

Eiweißpräzipitine.

Um das Bild, das wir von den Antikörpern entworfen haben, zu vervollständigen, erübrigt noch, mit ein paar Worten der Präzipitine zu gedenken. Wir haben bereits erwähnt, daß solche sich bei Immunisierung mit Blutserum oft sehr reichlich zu bilden vermögen. Aber auch eine Reihe anderer, meist eiweißhaltiger Substanzen können zur Präzipitinbildung Veranlassung geben. Milch, Eiereiweiß, albuminhaltiger Harn, tierische und pflanzliche Gewebsextrakte usw. erzeugen mit den entsprechenden Immunseris voluminöse Niederschläge, und zwar nicht selten in Verdünnungen, in welchen sich alle anderen Eiweißfällungsmittel bereits als unwirksam erweisen. Es gehören daher die Präzipitinreaktionen zu den allerempfindlichsten Reaktionen, die wir überhaupt kennen.

Bordetscher Antikörper.

Endlich müssen wir noch einer — vermutlich selbständigen und nicht mit den anderen wirksamen Stoffen der Immunsera identischen — Art von Antikörpern gedenken, die zuerst von BORDET und GENGOU beobachtet worden sind und deren einzige sichtbare Manifestation darin zu bestehen scheint, daß sie Komplement an die betreffenden Antigene zu fixieren vermögen. Als solche fungieren nicht nur bakterielle Substanzen, sondern auch tierische und pflanzliche Zellen, Eiweißkörper, kurz fast alle die bisher besprochenen Antigene. Wir kommen auf diese eigentümlichen „Komplementfixatoren" noch wiederholt zurück und wollen hier nur noch erwähnen, daß man vorgeschlagen hat, sie nach ihrem Entdecker als „BORDETsche Antikörper" zu benennen. Diese komplementbindenden Antikörper, bezw. die Präzipitine,

scheinen übrigens auch die Träger oder Erzeuger jener merkwürdigen Giftwirkungen zu sein, die wir in einem späteren Kapitel noch unter dem Namen des anaphylaktischen Symptomenkomplexes genauer kennen lernen werden. Um jedoch nichts über die Natur dieser Stoffe zu präjudizieren, hat man sie vielfach auch schlechthin als anaphylaktische Reaktionskörper bezeichnet.

Ehe wir nun die verschiedenen gemeinsamen Züge und Gesetzmäßigkeiten, welche die Antikörper und ihre Entstehung auszeichnen, einer näheren Betrachtung unterziehen, wollen wir sie zur Erleichterung der Übersicht noch in einer kleinen Tabelle zusammenstellen.

Antikörper		Antigene
1. mit entgiftender Wirkung:	Antitoxine	Toxine
2. mit fermenthemmender Wirkung:	Antifermente	Fermente
3. mit koagulierender Wirkung:		
a) auf zellige Elemente:	Agglutinine	Bakterien, Erythrozyten
b) auf gelöste Substanzen:	Präzipitine	Eiweißlösungen
4. mit lytischer Wirkung:	Hämolysine Bakteriolysine	Erythrozyten Bakterien
5. mit toxischer Wirkung: Cytotoxine	Nephrotoxine Hepatotoxine Leukotoxine Neurotoxine usw.	Nierenzellen Leberzellen Leukozyten Nervensubstanz
6. mit „opsonischer“ Wirkung:	Bakteriotropine Hämotropine	Bakterien Erythrozyten
7. mit Antikörper paralysierender Wirkung:	Antikoaguline Antiagglutinine Antizytotoxine Antihämolysine usw.	die entsprechenden Antikörper
8. mit komplementbindender Wirkung:	Bordetsche Antikörper	die meisten Eiweißantigene
9. mit anaphylaktisierender Wirkung:	Anaphylaktische Reaktionskörper	die meisten Eiweißantigene

Literatur.

Beljaëff, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIII.
Szontagh und Wellmann, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Butjagin, Hyg. Rundschau, 1902.
Joachim, Pflügers Archiv, Bd. XCIII.
Behring und Kitasato, Deutsche med. Wochenschr., 1890.
Tizzoni und Cattani, Riforma med., 1891.

Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1891.
Calmette, Compt. rend. de la soc. de biol., 1894; Annal. de l'Inst. Pasteur, 1894, 1895, 1897, 1898.
Phisalix und Bertrand, Compt. rend. de la soc. de biol., 1894.
Fraser, Brit. med. Journ., 1895.
Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.
Kempner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVI, 1897.
Macfadyen, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XLI u. XLII.
Pröscher, Hofmeisters Beiträge, 1901.
Sachs, Hofmeisters Beiträge, 1901.
Pfeiffer und Issaëff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVII, 1894; weitere Arbeiten von Pfeiffer und seinen Schülern: Zeitschr. f. Hyg., Bd. XIV, XVIII, XX, XXI, XXVII.
Gruber und Durham, Münch. med. Wochenschr., 1896.
Pfaundler, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIII, 1898.
Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1897.
Wright und Douglas, Roy. Soc. Proc., 1903.
Neufeld und Rimpau, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Dean, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVII, Ref., 1905.
Belfanti und Carbone, Giornale della R. Accad. de Torino, 1898.
Bordet, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1898, 1899.
v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1899.
Metschnikoff, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1900.
Landsteiner, Zentralbl. f. Bakt., 1899.
Delezenne, Compt. rend. de l'Acad., Tome CXXXI, 1900.

XII. Die Antikörper. II.

Wir haben bereits zu wiederholten Malen auf den eminent spezifischen Charakter der mannigfachen Wirkungen hingewiesen, die von den Immunseris ausgehen. Im allgemeinen pflegen nämlich die Antikörper nur mit jenen Substanzen zu reagieren, welche zu ihrer Herstellung benutzt worden waren, also mit ihren respektiven Antigenen. v. Behring hat diese Tatsache bei einer Gelegenheit in der Weise zum Ausdruck gebracht, daß er sagte, das Diphtherieantitoxin habe zu keinem anderen Dinge auf der Welt Beziehung, als eben nur zu dem Diphtherietoxin, und Ehrlich hat nur denselben Gedanken ausgesprochen, wenn er, unter Heranziehung eines vielzitierten Vergleiches von Emil Fischer, das gegenseitige Verhältnis der Antikörper und Antigene zu einander in Parallele setzte mit dem Verhalten von Schlüssel und Schloß, die ja auch in ganz bestimmter Weise aneinander angepaßt erscheinen.

Spezifität der Antikörper.

Bei den agglutinierenden Immunseris hat jedoch der Glaube an die absolute Spezifität dieser Reaktion den ersten Stoß erlitten. Wie Sie wissen, hat man die Gruber-Widalsche Reaktion in doppelter Weise zur Beantwortung klinischer und bakteriologisch-hygienischer Fragen herangezogen. Wurde das Serum eines typhusverdächtigen Kranken mit einer zweifellos echten Typhuskultur zusammengebracht und trat dann das in der vorhergehenden Vorlesung ausführlich beschriebene Phänomen der Agglutination ein, so sah man sich auf Grund der Spezifität dieser Reaktion zu dem Schlusse berechtigt, daß der betreffende Patient wirklich an Typhus leide oder wenigstens vor einiger Zeit diese Erkrankung überstanden habe. War umgekehrt ein typhusähnlicher Bakterienstamm aus Faeces, Wasser, Erde u. dergl. Materialien isoliert worden, so konnte — wieder auf Grund der Spezifität besagter Reaktion — mit Hilfe eines sicheren Typhusimmunserums dessen Identität festgestellt und ermittelt werden, ob es sich wirklich um einen echten Typhusbazillus handle oder nicht.

Ausnahmen.

Bei den unzähligen Untersuchungen, die man nun an Gesunden und Kranken zum Studium und zur Überprüfung dieser praktisch so außerordentlich wichtigen diagnostischen Methode angestellt hat, ergab sich nun bald, daß manchmal auch das Serum zweifellos gesunder Individuen, die nachweislich niemals an Typhus gelitten hatten, ja auch das Serum mancher Tierspezies deutlich agglutinierende Wirkungen auf den Typhusbazillus ausübten. Und andererseits zeigte sich, daß auch zweifellos echtes Typhusimmunserum unter Umständen nicht nur auf Typhusbazillen, sondern auch auf andere, besonders nahe verwandte Bakterienarten, z. B. den Enteritisbazillus oder auf Bact. coli, einzuwirken ver-

mochte, so daß also nach beiden Richtungen hin das Gesetz der absoluten Spezifität übertreten zu sein schien.

Bei den Präzipitinen, die ebenfalls frühzeitig zur Beantwortung praktischer Fragen herangezogen wurden, indem UHLENHUTH sie dem forensischen Nachweise von Blutspuren nutzbar machte, ergaben sich bald ganz ähnliche Erfahrungen. Immunsera von Tieren, die mit menschlichem Blut oder Blutserum behandelt worden waren, geben nicht nur mit letzterem, sondern auch mit Serum von Affen, ja selbst von dem Menschen weniger nahestehenden Säugetierarten typische Präzipitate, und analoge Tatsachen haben sich auch bei den übrigen Antikörpern mehr oder weniger deutlich ausgeprägt vorgefunden.

Ist damit nun wirklich die Spezifität der genannten Reaktionen in Frage gestellt und — was den Praktiker ja zunächst interessiert — ihre diagnostische Verwertbarkeit aufgehoben? Wie wir gleich sehen werden, muß diese Frage entschieden mit Nein beantwortet werden.

Quantitative Spezifität.

Schon unmittelbar nach der Entdeckung der Serumreaktionen ist man nämlich darauf aufmerksam geworden, daß nicht nur deren qualitative, sondern ganz besonders auch deren quantitative Seite Beachtung verdient. Sucht man den Wirkungswert der agglutinierenden oder präzipitierenden Immunsera dadurch zu bestimmen, daß man sie so weit verdünnt, bis mit den dazu gehörigen Antigenen eben keine Reaktion mehr auftritt, so kann man beobachten, daß manchen dieser Sera eine ganz überraschend hohe Wirksamkeit zukommt. Sera, die noch in Verdünnungen von 1 : 20000 bis 1 : 40000, ja sogar von 1 : 100000 agglutinieren oder präzipitieren, sind gar nichts Seltenes und ohne Schwierigkeit durch fortgesetzte zweckmäßig geleitete Immunisierung zu erzielen. Vergleicht man nun die Verdünnungsgrade, bei welchen einerseits ein echter Typhusbazillus, andererseits ein beliebiger fremder Mikroorganismus, beispielshalber Bact. coli, durch ein hochwirksames Typhusimmunserum noch eben agglutiniert wird, so findet man ganz konstante und in die Augen springende Differenzen. Während der Typhusbazillus, wie gesagt, noch etwa bei 40000facher Verdünnung eine deutliche Reaktion gibt, wird Bacterium coli etwa nur bei einer Verdünnung von 1 : 300 oder gar 1 : 50 agglutiniert, und andere Bakterienarten bedürfen vielleicht noch höherer Serumkonzentrationen, um einen sicher positiven Ausfall der Agglutinationsreaktion hervorzurufen. Analog sind die Beobachtungen, die man anzustellen Gelegenheit hat, wenn man Serum verschiedener Menschen auf echte Typhusbazillen einwirken läßt. Während das Serum der meisten Menschen, die nicht an Abdominaltyphus leiden und auch früher nicht daran erkrankt waren, höchstens in Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 20 wirksam gefunden wird, steigt der Agglutinationstiter im Verlaufe dieser Infektionskrankheit gewöhnlich über 50 und kann nicht selten Werte erreichen, die 1000 erheblich überschreiten. Hier kommt also die Spezifität der Serumreaktion nicht in ihrem qualitativen, sondern in ihrem quantitativen Ausfalle zum Ausdruck und man hat daher ziemlich allgemein die Anschauung akzeptiert, daß die klinische Diagnose auf Typhus abdominalis gesichert erscheint, wenn das Serum des betreffenden Patienten noch in Verdünnungen von 1 : 50 und darüber eine positive GRUBER-WIDALsche Reaktion ergibt.

Ausnahmen.

Im allgemeinen wird diese Anschauung in der Tat zutreffen, immerhin gibt es aber Ausnahmen von dieser Regel, und ich kann mir nicht

versagen, einen besonders instruktiven Fall dieser Art, den R. STERN mitgeteilt hat, hier kurz zu erwähnen.

Es handelt sich um einen Paratyphus, wobei das Blutserum Typhusbazillen noch in einer Verdünnung von 1:300, ja selbst 1:600 agglutinierte. Wäre nun dieser Fall, der klinisch wie ein schwerer Typhus verlief, nur serodiagnostisch untersucht worden, so hätte man ihn zweifellos für einen „echten Typhus“ halten müssen. Aus dem durch Venäpunktion gewonnenen Blute des Patienten ließ sich jedoch ein Bazillus züchten, der zwar morphologisch dem Typhusbazillus ähnlich war, aber durch verschiedene kulturelle und biologische Eigenschaften von demselben differenziert werden konnte. Dieser Bazillus wurde von dem Blutserum des Kranken noch in einer Verdünnung von 1:40000 agglutiniert. Es war also, wie auch noch auf anderem Wege festgestellt werden konnte, in diesem Falle der eigentliche Infektionserreger ein Paratyphusbazillus, und die Agglutinationswirkung des Serums gegenüber dem echten Typhusbazillus war nur eine außergewöhnlich starke Nebenwirkung, was um so weniger auffallend erscheint, als ja auch dessen Wirkungswert gegenüber dem Erreger in diesem Falle ein ganz außergewöhnlich hoher war. Die Spezifität der Serumreaktion war also auch hier wenigstens nach der quantitativen Richtung vollkommen gewahrt, wenn allerdings auch erst eine genauere Untersuchung des Falles darüber Aufschluß zu geben vermochte.

In gewissen seltenen Fällen kann es aber sogar vorkommen, daß sich das Serum eines Patienten dem eigentlichen Krankheitserreger gegenüber als weniger wirksam erweist, als gegenüber einer verwandten Bakterienart, eine Beobachtung, die man gerade bei Infektionen mit dem GÄRTNERschen Enteritisbazillus einige Male machen konnte, indem hier der Typhusbazillus stärker agglutiniert wurde, als der Bacillus enteritidis. Freilich ist gerade dieser Mikroorganismus seinerseits wieder durch seine große Empfänglichkeit für die Wirkung der Typhusagglutinine ausgezeichnet. Neben den Mikroorganismen der Typhuscoligruppe können unter Umständen auch andere, fernerstehende Arten, wie Proteus oder Staphylokokken, eine derartige „Mitagglutination“ des Typhusbazillus hervorrufen und eventuell zu diagnostischen Täuschungen Veranlassung geben, indem es nicht immer leicht ist, in jedem bestimmten Falle zu entscheiden, ob eine „direkte“ d. i. „homologe“ oder eine „indirekte“, „heterologe“ Agglutination vorliegt. Noch komplizierter werden diese Verhältnisse dadurch, daß, wie BALLNER und v. SAGASSER beobachtet haben, unter Umständen sogar Bakterien, die selbst entweder gar kein oder nur sehr wenig homologes Agglutinin zu bilden vermögen, doch imstande sind, eine Steigerung der Produktion anderer, im Normalserum bereits vorgebildeter, heterologer Agglutinine zu bewirken. So wurden z. B. durch das Serum eines mit rosa Hefe vorbehandelten Kaninchens Typhusbazillen noch in einer Verdünnung von 1:1000 agglutiniert, während die Hefezellen selbst keinerlei Beeinflussung erkennen ließen. BALLNER und v. SAGASSER nehmen zur Erklärung solcher — allerdings doch exzeptioneller Fälle an, daß der Organismus, unfähig hier spezifisch zu reagieren, auf die Einführung der Mikroorganismen „in einer ihm geläufigeren Form der Agglutininproduktion antwortet“. — Mit Recht betont daher STERN, daß der Kliniker die agglutinierende Wirkung des Serums als ein Symptom anzusehen hat, das er

Homologe und heterologe Agglutination.

ebenso zu verwerten hat, wie andere klinische Symptome und das ebenso wie diese unter Umständen mehrdeutig und trügerisch sein kann. Natürlich erleidet die hohe diagnostische Bedeutung der Serumreaktion durch diese seltenen Ausnahmen von der Regel keinerlei Einbuße, wenn sich auch die ursprünglich gehegte Hoffnung, daß man in derselben ein gewissermaßen automatisch fungierendes und jede Gedankentätigkeit überflüssig machendes Hilfsmittel gefunden habe, nicht bewährt hat.

Erklärung der quantitativen Spezifität.

Wie hat man sich nun aber zu erklären, daß die Spezifität der Serumreaktionen im allgemeinen nur bei genauer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse zutage tritt, daß sie sich jedoch insbesondere bei niederen Verdünnungsgraden des Serums verwischt und daß hierbei auch eine Reihe fremder, nicht homologer Antigene der Einwirkung der Antikörper unterliegt? Mit anderen Worten, warum bewährt sich die Spezifität dieser Reaktionen nicht auch in quantitativer Hinsicht? Es ist nicht schwierig, auf diese Frage eine befriedigende Antwort zu geben.

Die Substanzen, die wir zur Immunisierung unserer Versuchstiere benutzen, sind durchaus keine einheitlichen chemischen Körper, sondern pflanzliche oder tierische Zellen bezw. Gewebssäfte, also Gemenge der verschiedensten Stoffe organischer und anorganischer Natur. Wenn nun gewiß auch nur ein kleiner Teil aller dieser verschiedenen, in den Injektionsflüssigkeiten enthaltenen Substanzen befähigt ist, die Produktion von Antikörpern im Tierleibe anzuregen, so ist doch zweifellos — und auch durch besondere chemische Isolierungsversuche bewiesen —, daß jedes der genannten Gemische, ob es nun aus Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten, oder aus tierischen Gewebsbestandteilen, oder aus Blutserum besteht, nicht nur ein einziges, sondern eine ganze Reihe von Antigenen enthält und daß jedes dieser Antigene sich bei der Immunisierung seinen besonderen Antikörper erzeugt. Der Schar von Antigenen, die sich in den injizierten Flüssigkeiten befindet, entspricht also eine ebenso große Zahl von verschiedenen Antikörpern in den Immunseris.

Vielheit der Antigene und Antikörper.

Die verschiedenen Gewebs- und Zellbestandteile differenter Tierspezies sind nun natürlich im allgemeinen ihrer chemischen Natur nach nicht gleichartig. Wie jedoch auch sehr weit in der zoologischen Verwandtschaftsreihe voneinander abstehende Tierarten noch eine Reihe morphologischer und biologischer Eigenschaften miteinander gemein haben und gewisse Analogien in ihrem Bauplan und ihrem Stoffwechselgetriebe aufweisen, so wird man auch erwarten müssen, ähnliche Analogien in ihrer chemischen Zusammensetzung zum Ausdruck kommen zu sehen und wird daher mit Recht annehmen dürfen, daß unter den verschiedenen Antigenen auch solche vorhanden sind oder sein können, die mehreren Arten gemeinschaftlich angehören. Dieselbe Betrachtung kann natürlich auch für die pflanzlichen Organismen und Mikroorganismen, somit auch für die Bakterien, angestellt werden. Je näher die betreffenden Arten einander stehen, desto größer wird im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit sein, daß sie eine Anzahl mit immunisierender Wirkung begabter Bestandteile miteinander gemein haben. Immerhin wird es jedoch nicht ausgeschlossen sein, daß auch ab und zu weniger nahe verwandte Spezies das eine oder andere Antigen gewissermaßen zufällig miteinander teilen. Die Hauptmenge der Antigene

Gemeinschaftliche Antigene bei verwandten Arten.

wird jedoch bei verschiedenen Arten zweifellos verschieden sein.

Nach dem oben Gesagten ist es nun klar, daß diese Eigentümlichkeiten der Zusammensetzung des Immunisierungsmaterials sich bis zu einem gewissen Grade in der Beschaffenheit der zugehörigen Immunsera wiederspiegeln werden. Neben jenen Antikörpern, welche auf die erwähnten art-spezifischen Antigene zu wirken vermögen, werden sich notwendigerweise auch solche vorfinden, die mit den nichtspezifischen Bestandteilen reagieren, und es muß unter diesen Umständen nur selbstverständlich erscheinen, wenn ein derartiges Immunserum nicht nur mit dem homologen, sondern auch mit heterologem Materiale die charakteristischen Fällungs- oder Agglutinationsphänomene zu geben vermag.

Da jedoch, wie gesagt, in dem Ausgangsmateriale die spezifischen Elemente über die nichtspezifischen überwiegen, so wird im allgemeinen ein ähnliches Verhältnis auch für die entsprechenden Antikörper anzunehmen sein, und es wird daher das betreffende Immunserum die spezifischen Antikörper meistens in bei weitem größerer Menge und Konzentration enthalten müssen als die nichtspezifischen. Damit ist aber auf das einfachste erklärt, weshalb der spezifische Charakter der Serumreaktionen nur in höheren Verdünnungen zutage tritt, da hierbei die in geringerer Menge vorhandenen nichtspezifischen Antikörper ausgeschaltet werden und nur die spezifischen zur Wirkung gelangen. Immerhin kann es aber andererseits nicht verwunderlich erscheinen, wenn in besonderen Fällen die nichtspezifischen Antikörper über die spezifischen das Übergewicht erlangen und infolgedessen die heterologen Reaktionen ausnahmsweise eine ganz besondere Intensität annehmen.

Die Frage nach der Spezifität der Serumwirkungen läßt sich nach dem eben Auseinandergesetzten daher auch in folgender Weise beantworten: Spezifisch ist zwar die Reaktion der Antikörper mit ihren zugehörigen Antigenen. Hingegen sind nicht alle Antigene spezifischer Natur, sondern manche von ihnen finden sich in mehreren Arten vor, die dann natürlich alle mit dem betreffenden Immunserum zu reagieren vermögen. Es ist nicht undenkbar, daß dabei die quantitativen Unterschiede, die die einzelnen Arten in dieser Beziehung aufweisen, einen Maßstab für ihren phylogenetischen Verwandtschaftsgrad abzugeben imstande wären.

Für die Richtigkeit dieser Anschauungen, die, wie man sieht, auf der Annahme basieren, daß die zur Immunisierung dienenden Substanzen stets eine Vielheit von Antigenen enthalten, haben sich in der letzten Zeit eine große Menge von Beweisgründen aus den verschiedensten Gebieten der Immunitätslehre angehäuft, auf die wir hier nicht näher eingehen können. Nur an einem kleinen Beispiele sei es gestattet, diese Verhältnisse zu erläutern. Vom Kaninchen durch Immunisierung mit Menschenblut erhaltenes Präzipitinserum erzeugt auch in Pferdeserum eine Fällung und ebenso umgekehrt Pferdepräzipitinserum in menschlichem Blutserum. Setzt man nun, wie dies Kister und Weichardt getan haben, zu einer verdünnten Lösung menschlichen Serums Pferdepräzipitin hinzu, zentrifugiert von dem entstandenen Präzipitate ab und wiederholt diese Operationen so lange, bis erneuter Zusatz des wirksamen Serums keine Trübung mehr erzeugt, so kann man nunmehr durch Zusatz von Menschenpräzipitinserum noch deutliche Fällung hervorrufen. Es waren also durch Zusatz des Pferde-

Absorption der nicht spezifischen Antigene.

präzipitins alle darauf reagierenden Antigene des Menschenserums entfernt worden und nur jene spezifischen Elemente in ihm zurückgeblieben, die nur mit dem Menschenpräzipitinserum einen Niederschlag zu geben vermochten. Analog gelang es, aus Pferdeserum die nichtspezifischen, auch auf Menschenpräzipitin einwirkenden Bestandteile zu entfernen und auf diese Weise eine Flüssigkeit zu erhalten, die nur noch mit Pferdepräzipitin reagierte. Auf Grund dieser und ähnlicher Experimente machen die genannten beiden Autoren den gewiß sehr beherzigenswerten Vorschlag, durch die Absorption derartiger nichtspezifischer Bestandteile der aktiven Sera ihre Wirkung gegenüber heterologen Blutarten aufzuheben und sie auf diese Weise streng spezifisch zu machen, wodurch es in der gerichtsärztlichen Praxis ermöglicht werde, eine in jedem Falle absolut einwandfreie Identifizierung der fraglichen Blutart vorzunehmen.

Castellanischer Versuch.

Für die Agglutinine hatte schon vor den genannten beiden Autoren Castellani die gleiche Gesetzmäßigkeit gefunden und gezeigt, daß das Serum eines immunisierten Tieres bei der Vermischung mit dem homologen Bakterienstamme sein Agglutinationsvermögen sowohl für diesen wie für heterologe, „mitagglutinierte“ Spezies einbüßt; daß hingegen die heterologen Arten nur die auf sie einwirkenden „Partialagglutinine“ absorbieren, das homologe „Hauptagglutinin“ dagegen unberührt lassen. Es scheint, als ob dieser „Castellanische Versuch“, der bereits vielfach mit Erfolg zu diagnostischen Zwecken herangezogen wurde, in der Zukunft noch größere Bedeutung gewinnen sollte. Jedenfalls wird er in manchen zweifelhaften Fällen der früher geschilderten Art Aufschluß zu geben vermögen, welches von verschiedenen, in einem Serum enthaltenen Agglutininen das Hauptagglutinin darstellt, und ob es sich im speziellen Fall um eine Mitagglutination oder etwa um eine Mischinfektion mit zwei verschiedenen Bakterienarten handelt. Ist nämlich das letztere der Fall, liegt also z. B. eine Mischinfektion mit Bact. typhi abdom. und mit Bact. coli vor, dann wird das Serum des betreffenden Patienten bei der Berührung mit Bact. typhi nur die Typhusagglutinine, bei der Vermischung mit Bact. coli nur die Coliagglutinine verlieren; ist dagegen die Wirkung des Serums auf Bact. coli nur als Mitagglutination zu deuten, und liegt tatsächlich nur eine einfache Infektion mit dem Typhusbazillus vor, dann wird der Castellanische Versuch das oben geschilderte Ergebnis haben, und es werden bei Zusatz von Typhusbazillen alle vorhandenen Agglutinine (auch die auf Coli wirkenden) aus dem Serum verschwinden.

Diagnose der Mischinfektion.

Neben dieser gewiß außerordentlich einleuchtenden Erklärung für die ab und zu beobachteten Ausnahmen von dem Spezifitätsgesetz der Antikörper mag nun aber in vielen Fällen auch noch eine andere Deutung berechtigt sein. Wie nämlich manche chemische Substanzen, sagen wir z. B. die organischen Säuren, nicht nur mit Kalilauge sich zu verbinden imstande sind, sondern mit einer großen Anzahl basischer Substanzen der verschiedensten Art, und wie diese verschiedenen Reaktionen mit außerordentlich ungleichen Affinitätskräften sich abspielen, so kann man wohl auch für manche Antikörper annehmen, daß sie zwar immerhin mit verwandten, nicht homologen Antigenen zu reagieren vermögen, daß aber ihre Spezifität

insofern zum Ausdruck kommt, als ihre Wahlverwandtschaft zu diesen fremden Stoffen unvergleichlich geringer ist als zu dem betreffenden homologen Antigen. Wir kommen hierauf bei Gelegenheit noch zurück und bemerken hier nur noch, daß natürlich auch in diesem Falle die Nebenwirkungen der Antikörper durch entsprechende Verdünnung ausgeschaltet werden können.

Art-spezifität.

Wenn wir bisher von der Spezifität der Serumreaktionen gesprochen hatten, so war damit stets die sogenannte Artspezifität gemeint gewesen, die wir wohl als Ausdruck des verschiedenen physikalisch-chemischen Protoplasmaaufbaues der verschiedenen Arten betrachten dürfen. Die mannigfaltigen Versuche, mit den Gewebsflüssigkeiten und den Organen höherer Tiere zu immunisieren, haben dabei ergeben, daß diese Artspezifität den Körpersäften und den meisten Geweben eines Organismus ein einheitliches Gepräge verleiht. Daneben finden sich aber auch einzelne Organe, wie die Kristalllinse des Auges, Hoden und Plazenta (sowie die männlichen und weiblichen Geschlechtszellen), denen diese Artspezifität bis zu einem gewissen Grade mangelt, und die eine andere Form von Spezifität aufweisen, die man als Organspezifität bezeichnet hat. So vermag nach den Untersuchungen von UHLENHUTH ein Immunserum, das sich gegen die Linsensubstanz etwa des Rinderauges richtet, mit keinem der übrigen Organe des Rindes eine Reaktion zu geben, wohl aber vermag es mit den Linsen der verschiedensten Säugetiere, ja sogar von Vögeln und Fischen, zu reagieren. Da die genannten Organe also eine ganz exzeptionelle Stellung im Organismus einzunehmen und mit den übrigen Geweben des Organismus nur wenig Gemeinsames zu haben scheinen, so wird es begreiflich, daß es mit ihnen gelingt, sogar dasselbe Individuum zu immunisieren, aus dem sie selbst herstammen, eine Tatsache, die wir bereits bei der Besprechung der Spermotoxine gelegentlich erwähnt haben. Zwischen den erwähnten beiden Extremen, den artspezifischen und den rein organspezifischen Antigenen gibt es übrigens auch noch Übergänge, die, wie dies z. B. für die Milch zutrifft, zwar über eine gewisse Artspezifität verfügen, gleichzeitig aber auch Organspezifität aufweisen, d. h. sich vom Serumeiweiß des Stammorganismus in Bezug auf ihr Verhalten zu den Antikörpern wesentlich unterscheiden.

Organ-spezifität.

Zustands-spezifität.

Endlich hat PALTAUF auch noch auf die Existenz einer sogenannten Zustandsspezifität der Serumreaktionen hingewiesen, die sich darin äußert, daß Sera, die durch Einspritzung von in irgend welcher Weise veränderten, erhitzten, jodierten oder nitrierten Antigenen erzielt werden, mit diesem veränderten Ausgangsmateriale weit stärker reagieren, als mit dem nativen Antigen.

Wir haben bis jetzt eine Reihe von Eigentümlichkeiten der Antikörper und ihrer Reaktion mit den Antigenen kennen gelernt, ohne uns weiter zu fragen, welcher Natur denn eigentlich die beiden hierbei ins Spiel kommenden Komponenten seien, wo und woraus die Antikörper gebildet werden und welchen zeitlichen Verlauf ihre Entstehung zu nehmen pflegt.

Chemische Natur der Antigene.

Über die chemische Natur der Antigene ist hier nur wenig zu sagen. Soweit sie zu den Toxinen gehören, haben wir unsere vollkommene Unwissenheit über deren Konstitution und molekularen Aufbau bereits bei einer früheren Gelegenheit betont. Etwas, wenn

auch nicht viel größer sind unsere Kenntnisse über die anderen Antigene. Einige von ihnen, besonders diejenigen der präzipitierenden Sera, gehören zweifellos zu den Eiweißkörpern. So ist das Antigen des durch Milcheinspritzungen erzeugten Laktoserums in nichts anderem zu suchen als in dem Milchkasein, und alle Eingriffe, welche, wie die Trypsin- oder Pepsinverdauung, die Integrität dieses Eiweißmoleküls zu zerstören geeignet sind, vernichten nach P. Th. Müller auch dessen Fähigkeit, die Bildung eines Laktopräzipitins im Tierkörper auszulösen, eine Tatsache, die nach Michaëlis auch für andere Eiweißantigene Gültigkeit hat.

Eiweiß-natur?

Man wird diese Empfindlichkeit der Eiweißantigene gegen die Wirkung der Verdauungssäfte wohl als Ursache der sonst schwer erklärlichen Tatsache ansehen dürfen, daß man im Serum normaler Menschen auch bei Aufnahme größerer Mengen nativen Eiweißes, z. B. von rohen Eiern, weder präzipitable Substanzen noch auch Präzipitine nachzuweisen vermag. Nur die Einwirkung des Labfermentes auf das Kasein ist eine so schonende, daß dessen antigene Funktion erhalten bleibt. Immerhin tritt jedoch auch in diesem Falle eine gewisse Alteration des betreffenden antigenen Bestandteils auf, die dadurch zum Ausdruck kommt, daß das Laktopräzipitin, welches durch Lab-Parakaseininjektionen erhalten wird, etwas andere Eigenschaften besitzt als das echte, durch unverändertes Kasein erzeugte. Im Gegensatz hierzu sind einige andere Antigene gegen die Trypsinverdauung sehr resistent, wie z. B. das Rizin (Jakoby), das Abrin und die Antigene des Eierklars (Obermeyer und Pick). Pepsinverdauung pflegt jedoch auch manche dieser resistenteren Antigene innerhalb kurzer Zeit zu vernichten. Man wird im allgemeinen wohl geneigt sein, diese trypsinfesten Substanzen nicht mit den Eiweißkörpern zu identifizieren, sondern als besondere Stoffe unbekannter Zusammensetzung anzusehen. Allerdings machen Michaelis und Oppenheimer demgegenüber geltend, daß noch eine zweite Möglichkeit in Betracht zu ziehen wäre, indem nämlich durch die Trypsinverdauung die spezifischen wirksamen Gruppen aus einem größeren Eiweißmolekül abgesprengt werden und dann im freien Zustand existieren könnten. Irgendwelche Anhaltspunkte für diese Hypothese haben sich jedoch bis jetzt nicht ergeben. Hingegen haben einige neuere Beobachtungen die Vermutung nahegelegt, daß gewisse Antigene zu den Lipoidsubstanzen in Beziehung stehen dürften. So haben Bang und Forssmann, sowie Landsteiner und Dautwiz gezeigt, daß man mit dem Ätherextrakt von roten Blutkörperchen spezifische Hämolysinbildung auslösen kann; weitere Untersuchungen von Takaki haben aber dann ergeben, daß das „Lysinogen“ nur durch Vermittlung gewisser azetonlöslicher Stoffe in den Ätherextrakt der Blutkörperchen übergeht, an und für sich aber in Wasser löslich ist. Die wässerigen Lösungen des Lysinogens zeigten keine der allgemeinen Eiweißreaktionen, gaben dagegen deutlich die Molischsche Kohlehydratreaktion und hinterließen beim Verdampfen einen weißen Rückstand, der beim Glühen unter Geruch nach verbrennendem Fett verkohlte. Die Kohle erwies sich als stark phosphorhaltig. Scheint nach diesen Beobachtungen nichts für die Eiweißnatur des Lysinogens zu sprechen, so wird man andererseits aber auch seine Einreihung unter die Lipoide nur als eine vorläufige ansehen können, da es sicher ist, daß das Lysinogen überaus leicht sowohl von Eiweißkörpern wie von Lipoiden in Niederschläge und Lösungen mitgenommen wird, und daß daher ein

Lipoid-natur?

Schluß von den chemischen Reaktionen, die seine Lösungen darbieten, auf seine Natur nur mit größter Vorsicht gezogen werden darf.

Natur der Antikörper.

Auch über die Natur der Antikörper ist im ganzen nur wenig Sicheres bekannt. Wie viele andere wirksame Substanzen, so besitzen auch sie die Eigenschaft, mit den verschiedensten eiweißfällenden Agentien mehr oder minder vollständig niedergerissen zu werden, ohne daß sich hieraus natürlich irgendwelche Schlüsse auf ihre chemische Zugehörigkeit zu dieser Gruppe von Körpern ableiten ließen. Besonders charakteristisch ist jedoch ihr zuerst von E. P. Pick eingehender studiertes Verhalten zu der fraktionierten Ammonsulfatfällung, jenem Verfahren der Trennung eiweißartiger Substanzen, welchem die physiologische Chemie der letzten Jahre bekanntlich eine Reihe der wichtigsten Fortschritte zu verdanken hat. In der beistehenden kleinen Tabelle findet sich nun zusammengestellt, wie sich die Antikörper über die verschiedenen, durch Ammonsulfat in dem Blutserum erkennbaren Fraktionen des Fibrinoglobulins, Euglobulins, Pseudoglobulins und Albumins verteilen.

Ammonsulfatfällung.

Immunkörper	Fibrinoglobulin	Euglobulin	Pseudoglobulin	Albumin
Diphtherieantitoxin	0	Ziege	Pferd	0
Tetanusantitoxin	0	Ziege (Milch?)	Pferd	0
Choleralysine	0	Ziege	0	0
Typhusagglutinin	0	Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen	Pferd	0
Choleraagglutinin	0	Pferd, Ziege	0	0
Streptokokkenagglutinin . . .	0	Pferd	0	0
Laktopräzipitin	0	Kaninchen	0	0

Wie aus derselben zu entnehmen ist, finden sich bei den untersuchten Immunseris weder in der Gruppe des Fibrinoglobulins noch in der des Albumins irgendwelche aktive Substanzen vor. Die Antikörper beschränken sich vielmehr einzig und allein auf die beiden Fraktionen des Eu- und Pseudoglobulins, eine Tatsache, die um so auffälliger erscheinen muß, als sie nicht nur für die verschiedensten Tierspezies, sondern auch für die heterogensten Arten von Antikörpern ihre Gültigkeit besitzt.

Reinigung der Antikörper.

Wie man sieht, gestattet das Verfahren der Ammonsulfatfällung, die Antikörper von einem nicht unbeträchtlichen Teile der Eiweißsubstanzen, nämlich von dem gesamten Albumin, eventuell auch noch von dem Pseudoglobulin zu befreien und auf diese Weise ganz erheblich zu reinigen. Eine vollkommene Trennung von den Eiweißkörpern, etwa durch Peptonisierung der letzteren, ist jedoch in den meisten Fällen deshalb nicht durchführbar, weil mit der schrittweisen fermentativen Spaltung und Veränderung des Serumeiweißes meist auch eine mehr oder minder starke Abnahme des Gehaltes an Antikörpern einhergeht. Es ist jedoch Jacoby gelungen, eine Lösung von Antirizin, die durch Fraktionierung mit Ammonsulfat aus dem betreffenden Immunserum gewonnen worden war, durch siebentägige Digestion mit einer möglichst reinen Trypsinlösung ohne jeden Verlust ihrer antitoxischen Wirksamkeit noch weiter von den begleitenden kolloiden Substanzen zu trennen, wobei sich die interessante Tatsache herausstellte, daß die Fällungsgrenzen des Antirizins durch die Verdauung

keinerlei Verschiebung erfahren hatten. Es scheinen also die verschiedenen Arten von Antikörpern mit einer ziemlich variierenden Resistenz gegen proteolytische Fermente begabt zu sein. Höheren Temperaturgraden gegenüber zeigen sich dieselben fast insgesamt recht widerstandsfähig und vertragen häufig stundenlanges Erwärmen auf 60—70°, ohne an ihrer Wirksamkeit einzubüßen.

Thermo-resistenz.

Diffusions-vermögen.

Das Diffusionsvermögen der Antikörper ist nach den Untersuchungen von ARRHENIUS und MADSEN ein recht geringes, wie aus der folgenden kleinen Tabelle hervorgeht, welche die Diffusionskonstanten einiger Toxine und Antitoxine und, des Vergleichs halber, auch des Kochsalzes für eine Temperatur von 12° C enthält.

Natriumchlorid . . .	0,94
Diphtherietoxin . . .	0,014
Tetanolysin	0,037
Diphtherieantitoxin .	0,0015
Antitetanolysin . . .	0,0021

Molekular-gewicht.

Wahrscheinlich hängt die langsame Diffusion der Toxine und besonders der Antitoxine mit ihrem hohen Molekulargewicht zusammen, das nach ARRHENIUS für die ersteren von derselben Größenordnung sein dürfte, wie das des Hämoglobins (48000), für die Antitoxine aber noch 10—100mal höher zu schätzen wäre.

Ursprung der Antikörper.

Woher stammen nun die Antikörper? Wo und aus welchem Materiale werden sie gebildet?

Auch über diese so außerordentlich wichtigen Fragen ist heute noch keine volle Einigkeit unter den Immunitätsforschern erzielt worden. Da die Produktion der Antikörper sich an die Einverleibung artfremder Substanzen, teils tierischer, teils pflanzlicher, bakterieller Natur anschließt, so lag es gewiß am allernächsten, eine direkte genetische Beziehung zwischen ihnen und ihren Antigenen anzunehmen und sich also vorzustellen, daß der Organismus in irgend einer Weise befähigt sei, die letzteren in die entsprechenden Antikörper umzuwandeln. Besonders die sonst so rätselhafte Spezifität der Serumwirkungen wäre hierdurch zweifellos dem Verständnisse nähergerückt, da es gewiß nicht schwer zu begreifen wäre, wenn Substanzen, welche direkt voneinander abstammen, auch durch spezifische Beziehungen zu einander ausgezeichnet wären, wie sie ja gerade das Verhältnis zwischen den Antigenen und ihren Antikörpern charakterisieren. Hierbei mögen den Forschern, welche diese Auffassung vertraten, wohl Analogien aus der organischen Chemie vorgeschwebt haben, wie etwa das Verhalten stereoisomerer, optisch aktiver Verbindungen, die sich mit ihren optischen Antipoden zu inaktiven, razemischen Verbindungen zusammenlagern. Würden wir die Annahme machen, daß etwa eine derartige linksdrehende Verbindung ein Toxin repräsentierte und würde unter dem Einfluß des tierischen Organismus dieses Toxin durch intramolekulare Umlagerung in die entsprechende rechtsdrehende Verbindung übergeführt werden, so wäre aus dem Toxin ein Antitoxin hervorgegangen, das die optische Wirksamkeit des ersteren aufzuheben vermag, und wir hätten damit ein grobes, aber sehr plastisches Bild für die Antikörperproduktion gewonnen, wie sie sich nach der eben dargelegten Auffassung darstellen würde.

Ursprung der Antikörper aus Antigen?

Allerdings läßt dieses Bild zugleich auch die schwachen Punkte aufs deutlichste hervortreten, welche dieser Theorie der Antikörper-

produktion anhaften. Jedes Molekül des linksdrehend gedachten Toxins könnte nämlich hierbei nur in ein einziges Antitoxinmolekül übergehen, und es könnte somit absolut nicht mehr Antitoxin produziert werden, als Toxin in den Körper eingeführt worden war. Wenn wir nun auch natürlich von den speziellen Verhältnissen dieses Beispieles, das ja nur ein ungefähres Bild zu geben beabsichtigte, abstrahieren müssen und annehmen wollen, daß aus jedem Antigenmoleküle eine größere Zahl von Antikörpermolekülen hervorgehen kann, so müßte doch zweifellos *eine bestimmte quantitative Beziehung zwischen der Menge der einverleibten Antigene und der daraus entstehenden Antikörper obwalten.*

Quantitatives Mißverhältnis zwischen Antigen und Antikörpern.

Nun hat aber schon KNORR gezeigt, daß die Einspritzung einer Toxineinheit bis zu 100000 Antitoxineinheiten produzieren kann. Ferner weiß man durch Versuche von ROUX und VAILLARD, daß man einem gegen Tetanus immunisierten Pferde durch wiederholte Aderlässe die Gesamtmenge seines Blutes ablassen kann, ohne daß die antitoxische Kraft seines Blutserums dauernd eine wesentliche Verminderung erfährt, beides Tatsachen, die mit einer direkten Umwandlung des injizierten Toxins in Antitoxin nur schwer vereinbar erscheinen, da hierbei das quantitative Mißverhältnis zwischen diesen beiden wirksamen Substanzen doch wohl zu groß erscheint. Wie geringe Quantitäten fremder Substanz unter Umständen schon zur Erzeugung beträchtlicher Mengen von Antikörpern hinreichen, geht ferner aus den schönen Untersuchungen von FRIEDBERGER und DORNER hervor, nach welchen schon mit $^1/_{1000}$ Oese abgetöteter Cholerakultur oder mit 0,5—2,0 mg $5^0/_0$ iger Ziegenblutaufschwemmung (entsprechend etwa 300000—900000 Erythrozyten) bei intravenöser Applikation deutliche Effekte zu erzielen waren. Bedenken wir schließlich, daß Menschen, welche z. B. einen Typhus überstanden haben, noch monate- und jahrelang in ihrem Blutserum Agglutinine und Bakteriolysine führen können, obwohl zweifellos auch im Harn und in anderen Sekreten kontinuierlich mehr oder minder bedeutende Mengen dieser Substanzen ausgeschieden werden, so verliert wohl die genannte Hypothese, so plausibel sie sich auch anhört, sehr viel an Wahrscheinlichkeit, und es erscheint wohl gezwungen, anzunehmen, daß alle diese bedeutenden Mengen von Antikörpern aus den im Verlaufe der typhösen Erkrankung resorbierten Bakterienleibern hervorgegangen sein sollen.

Antikörper als Zellsekrete.

Man hat daher auch in der letzten Zeit diese Anschauung mit wenigen Ausnahmen fast allgemein verlassen und sich einer anderen, befriedigenderen Hypothese, zugewandt, welche die Antikörper nicht als Umwandlungsprodukte der Antigene betrachtet, sondern als abgestoßene Zellprodukte oder *Sekrete*, die unter der Einwirkung resorbierter fremdartiger und reizender Substanzen abgesondert werden. Da diese reaktive Sekretion der betreffenden Zellterritorien, wie andere Reizerscheinungen, noch lange andauern kann, nachdem die auslösenden Antigene bereits im Stoffwechsel zerstört sind oder den Körper auf irgend einem Wege verlassen haben, so ergeben sich die früher erwähnten Tatsachen, welche mit der Umwandlungshypothese so schwer vereinbar schienen, als einfache und selbstverständliche Konsequenz der Sekretionstheorie. Denn betrachtet man *die Produktion der Antikörper als ein Sekretionsphänomen, das zwar durch die Antigene ausgelöst wird, aber, wenn einmal im Gange, nicht mehr an deren Anwesenheit unbedingt gebunden ist,* so hat

weder die leichte Regeneration des Antitoxingehaltes nach profusen Aderlässen, noch die lange Persistenz der Serumreaktion im Blute von Typhusrekonvaleszenten mehr etwas Auffallendes und Unverständliches an sich, und es ist ganz begreiflich, wenn unter Umständen die produzierte Antitoxinmenge ganz unvergleichlich größer sein kann, als die Menge einverleibten Toxins.

Wie jedoch die Sekretionstheorie sich mit der Spezifität der Serumreaktionen abzufinden vermag, das werden wir noch bei Besprechung von EHRLICHS Seitenkettentheorie des näheren zu erörtern haben, welche gerade über diese so schwierige Frage so einfachen und verblüffenden Aufschluß zu geben imstande ist, daß man fast an das Ei des Kolumbus gemahnt wird. — Wir wollen daher hier nicht länger bei diesem interessanten Punkte verweilen, sondern uns sofort die weitere Frage vorlegen, wo denn der Ort der Antikörperproduktion zu suchen ist.

Entstehungsort der Antikörper.

Die experimentelle Beantwortung derselben kann nun auf zweifachem Wege erstrebt werden.

Will man feststellen, ob irgend einem Organe eine bestimmte Funktion zukommt, so ist wohl am naheliegendsten, in der Weise zu verfahren, daß man dasselbe auf operativem Wege aus dem Körper entfernt und ermittelt, ob sich die betreffenden Vorgänge, die man mit diesem Organe in Verbindung zu bringen geneigt ist, auch jetzt noch in unveränderter Weise abspielen oder nicht. Allerdings wird die Möglichkeit, auf diesem Wege zu einem Resultate zu gelangen, zum Teil durch die technische Undurchführbarkeit mancher derartiger Operationen — man denke etwa an eine Exstirpation des Knochenmarks oder sämtlicher lymphoider Organe — zum Teil aber auch dadurch noch sehr erheblich eingeschränkt, daß zur Antikörperproduktion, wie wir noch sehen werden, mindestens einige Tage erforderlich sind, während die Tiere nach gewissen Organexstirpationen oft nur durch wenige Stunden am Leben zu erhalten sind. Immerhin sind doch einige Versuche in dieser Richtung angestellt worden, von welchen wir nur diejenigen von L. DEUTSCH hier kurz erwähnen wollen. DEUTSCH, der unter der Leitung METSCHNIKOFFS arbeitete, suchte nämlich festzustellen, ob auch splenektomierte Tiere imstande seien, Antikörper zu produzieren. Er fand bei seinen Versuchen, daß Meerschweinchen, denen die Milz vor längerer Zeit exstirpiert worden war, ganz genau so auf eine Injektion von Bact. typhi reagierten und ebensoviel Schutzstoffe produzierten, wie die normalen Kontrolltiere, woraus man zweifellos den Schluß ableiten muß, daß dieses Organ unmöglich die einzige Bildungsstätte der Antikörper darstellen kann. Daß der Milz aber doch eine gewisse Rolle bei der Entstehung der Antikörper zukommen muß, das geht aus einer weiteren Reihe von Experimenten hervor, bei welchen DEUTSCH die Milzexstirpation nicht vor der Injektion der Bakterien vornahm, sondern erst 4—5 Tage später. In diesem Falle zeigte sich die Bildung der Typhusschutzstoffe nicht unerheblich beeinträchtigt.

Nachweis durch Organexstirpation.

Antikörperproduktion bei entmilzten Tieren.

Wurden nun aber diese herausgeschnittenen Milzen in die Bauchhöhle einer Reihe von normalen Tieren eingebracht, so begann deren Blutserum nach etwa sieben Tagen deutliche agglutinierende Eigenschaften gegenüber dem Typhusbazillus zu zeigen, ein Beweis dafür, daß die Antigene in diesen Organen zur Ablagerung gelangt waren. Man kann wohl annehmen, daß die letzteren wenigstens zum Teil durch

Phagozyten in die Milz eingeschleppt worden waren, und man wird nicht leugnen können, daß auch diese Befunde mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für die Beteiligung des genannten Organes an der Produktion der Antikörper zu sprechen scheinen.

Anhäufung der Antikörper am Entstehungsort.

Überlegungen ganz anderer Art liegen dem zweiten Verfahren zugrunde, welches zur Ermittlung der Bildungsstätten der Schutzstoffe eingeschlagen wurde. Spritzt man jungen kräftigen Kaninchen abgetötete Cholera- oder Typhuskulturen unter die Haut oder in die Bauchhöhle ein, so treten mit großer Regelmäßigkeit innerhalb weniger Tage überraschend starke spezifische Veränderungen in ihrem Blutserum auf, die sich zum Teil in einer energischen Schutzwirkung, zum Teil in einem hohen Agglutinationsvermögen desselben äußern. Es muß also in den ersten Tagen nach der Injektion eine außerordentlich lebhafte Produktion von Antikörpern an den betreffenden Orten stattfinden. Würden nun diejenigen Zellen, welche dieser Funktion vorstehen, alles neugebildete Lysin oder Agglutinin sofort an das Blutplasma abgeben, so könnte es natürlicherweise niemals zu irgend einer erheblicheren Anhäufung dieser Stoffe in den betreffenden Organen kommen. Gerade die große Schnelligkeit, mit welcher die Antikörper in den eben beschriebenen Fällen gebildet werden, ließ jedoch die Hoffnung wach werden, daß vielleicht doch die Abgabe derselben an die Säfte mit ihrer Entstehung nicht gleichen Schritt zu halten vermöchte und daß es daher **wenigstens zeitweise zu einer Anhäufung und Aufspeicherung der Antikörper an ihrer Bildungsstätte kommen könnte.** Dann müßte es aber gelingen, in den betreffenden Organen ein Plus von Antikörpern nachzuweisen gegenüber jenen Bestandteilen des Körpers, welche nicht selbst Schutzstoffe zu produzieren vermögen, sondern dieselben nur von der Blutbahn aus zugeführt erhalten.

Entstehungsort der Choleraschutzstoffe.

In der Tat sind nun PFEIFFER und MARX auf dem eben angedeuteten Wege zu außerordentlich wertvollen Aufschlüssen über die Bildungsstätte der Choleraschutzstätte gelangt. Während sich zunächst keinerlei Anhaltspunkte dafür ergaben, daß die Leukozyten des Blutes oder der entzündlichen Exsudate als Matrix oder auch nur als Träger der Choleraschutzstoffe anzusehen seien, zeigte sich bei einer Reihe weiterer Versuche, „daß beim Kaninchen während des raschen Ansteigens der Choleraimmunität Organe existieren, in welchen die Antikörper in erheblich höherer Quantität nachweisbar sind als im zirkulierenden Blute. Es sind dies in erster Linie Milz und Knochenmark, dann **Lymphdrüsen** und vielleicht die Lungen". So zeigte sich in einem Falle die Milz etwa viermal wirksamer als das Serum und sogar achtmal wirksamer als das Blut.

Töteten PFEIFFER und MARX nun ihre Versuchstiere in verschiedenen Zeitintervallen nach der Injektion der Cholerakultur, so ergab sich das höchst überraschende und unerwartete Resultat, daß **in der Milz schon nach 24 Stunden die ersten Anfänge der Antikörperproduktion nachzuweisen waren, also zu einer Zeit, wo das Serum noch vollkommen unwirksam befunden wurde.** Nach 2 und 3×24 Stunden erwies sich die Milz stets ganz erheblich wirksamer als das Serum, und erst nach einer weiteren Reihe von Tagen begann der Titer der Milz abzunehmen und unter den des Serums zu sinken.

Nun war allerdings gegen diese Versuche noch der Einwand möglich, daß die in der Milz und in den anderen lymphoiden Organen

gefundenen Mengen von Antikörpern nicht an Ort und Stelle entstanden seien, sondern nur aus dem Blute vermöge einer besonderen Affinität zu diesen Organen abgelagert worden seien. Es ließ sich jedoch zeigen, daß Injektionen von Choleraserum bei normalen Kaninchen durchaus keine Anhäufung von Antikörpern in der Milz hervorriefen, sondern daß sich die Schutzstoffe auch auf die genannten Organe nur entsprechend ihrem Blutgehalte verteilen, so daß also die Existenz einer spezifischen Anziehung zwischen Milzparenchym und den im Blute kreisenden Antikörpern absolut ausgeschlossen erscheint.

Rolle der lymphoiden Organe.

Wir haben somit allen Grund, in den blutbereitenden Organen, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark die Hauptbildungsstätte der bakteriolytischen Antikörper zu sehen. Hingegen scheinen die anderen Organe, wie Gehirn, Rückenmark, Muskeln, Leber usw. nach diesen Versuchen entweder gar nicht oder doch nur bei weitem weniger lebhaft an dem reaktiven Vorgange beteiligt zu sein.

Nun beziehen sich die Untersuchungen von Pfeiffer und Marx allerdings zunächst nur auf die Choleraschutzstoffe. Es zeigte sich jedoch bald, daß dieselben auch für andere Krankheitserreger, wie Typhusbazillen und Pneumokokken, ja sogar auch für toxische Substanzen nichtbakterieller Herkunft, wie z. B. für das Abrin, den wirksamen Bestandteil der Jequiritybohne, Gültigkeit besitzen.

Trotzdem wäre eine Verallgemeinerung der oben ausgesprochenen Schlußfolgerungen wohl als voreilig zu bezeichnen, da z. B. für die Präzipitinbildung eine Beteiligung der lymphoiden Organe nicht nachgewiesen werden konnte, vielmehr nach Versuchen von Kraus und Levaditi die Leukozyten des Netzes hierbei eine wichtige Rolle spielen. Aber auch eine Reihe von anderen Organen und Geweben können unter Umständen zur Produktion von Antikörpern befähigt sein.

Entstehung der Antikörper in anderen Organen.

Ein außerordentlich instruktives Beispiel dieser Art hat vor einigen Jahren Römer beigebracht. Römer hatte Kaninchen durch Einträufelung einer Abrinlösung in den Bindehautsack eines Auges allmählich gegen hohe Dosen dieser toxischen Substanz immunisiert und hatte dann die verschiedenen Organe, unter anderem auch die beiden Konjunktiven, auf ihre antitoxische Kraft untersucht. Dabei ergab sich nun die äußerst bemerkenswerte Tatsache, daß die Bindehaut desjenigen Auges, von welchem aus die Immunisierung eingeleitet worden war, Mäuse vor der 20fach tödlichen Abrindosis zu schützen vermochte, während die Conjunctiva der anderen Seite dazu nicht befähigt war, so daß die Versuchstiere, welche eine Verreibung derselben mit der erwähnten Testgiftdosis injiziert erhielten, prompt zugrunde gingen.

Entstehung von Antikörpern in der Bindehaut.

Daraus geht aber hervor, daß im Verlaufe der konjunktivalen Immunisierung jene Bindehaut, welche in ständige Berührung mit dem Toxin gekommen war, sich lebhaft mit an der Antitoxinproduktion beteiligt haben mußte, während die andere sich hierbei vollkommen passiv verhielt und das Antitoxin lediglich aus der Blutbahn zugeführt bekam, wo es jedoch in zu geringer Konzentration vorhanden war, um auch ihr einen entsprechenden Schutzwert zu verleihen.

Ein anderes, vielleicht noch interessanteres Beispiel lokaler Antikörperbildung verdanken wir v. Dungern. Es gelang diesem Forscher, bei einem Kaninchen, welchem einige Tropfen des verdünnten Blutserums einer Krabbenart, Maja squinado, in die Kammer des rechten

Auges injiziert worden waren, folgenden Befund zu erheben. Acht Tage nach der Einspritzung zeigte das abgelassene, vollkommen klare Kammerwasser des injizierten Auges, mit verdünntem Majaplasma zusammengebracht, einen außerordentlich starken spezifischen Niederschlag, während das Kammerwasser der anderen Seite vollkommen ohne Wirkung war. Auch das Blutserum war zu dieser Zeit noch frei von Präzipitinen. Einen Tag später zeigte sich, was das Kammerwasser betrifft, derselbe Befund; das Blutserum dagegen besaß jetzt schwache präzipitierende Wirkung, die jedoch noch immer weit geringer war als die des Humor aqueus des anderen Auges.

Entstehung in der vorderen Augenkammer.

Es kann also auch in diesem Falle nicht zweifelhaft sein, daß die im Kammerwasser gefundenen Antikörper von den Zellen der vorderen Augenkammer geliefert worden sind, und es ist damit der beste Beweis dafür erbracht, daß nicht nur besondere Organe, sondern alle möglichen Gewebe unter Umständen zur Produktion der Antikörper herangezogen werden können.

Welche Zellterritorien dabei im speziellen Falle die intensivste reaktive Tätigkeit entfalten, das mag, abgesehen von der besonderen Eignung, die gewisse Organe, wie die lymphoiden, für die Neubildung der Antikörper besitzen, zum Teil auch von der Örtlichkeit abhängen, welche zuerst mit den Antigenen in Berührung kommt und durch deren besondere anatomische Verhältnisse die weiteren Wege bestimmt werden, auf welchen diese Stoffe tiefer in den Organismus eindringen.

Die Richtigkeit dieser Anschauung wird durch einen höchst interessanten Versuch dargetan, den WASSERMANN und CITRON angestellt haben. Drei Kaninchen erhielten je eine Injektion von $^1/_4$ Öse lebender Typhuskultur, und zwar das eine intravenös, das zweite intrapleural, das dritte intraperitoneal. Am 9. Tage darnach spritzte man allen drei Tieren zur Erzeugung von pleuralen und peritonealen Exsudaten 5 ccm Aleuronatbrei in die Brusthöhle und 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle ein. 24 Stunden später wurden die Tiere verbluten gelassen, die in den genannten Körperhöhlen angesammelten Flüssigkeiten mittels Pipetten aufgesogen und in der üblichen Weise, im Plattenversuche, auf ihre bakterizide Wirksamkeit geprüft. Das Resultat derselben findet sich in folgender Tabelle verzeichnet.

Entstehung am Ort der Antigeneinspritzung.

	Intravenöse Injektion	Intrapleurale Injektion	Intraperitoneale Injektion
Titer des Serums	**0,00028—0,00020**	0,00200	0,00250
„ „ Pleuraexsudats . .	0,00067—0,00056	**0,00050—0,00041**	0,00083
„ „ Peritonealexsudats .	0,00067—0,00041	0,00083	**0,00041**

Wie diese Tabelle außerordentlich klar erkennen läßt, übte bei dem intravenös vorbehandelten Tiere das Blutserum die stärkste bakterizide Wirkung aus, indem von ihm weit geringere Quantitäten erforderlich waren, um die eingesäten Typhusbazillen abzutöten, als von dem pleuralen und peritonealen Exsudate. Dagegen besaß bei dem intrapleural vorbehandelten Kaninchen der Pleuraerguß, bei dem intraperitoneal injizierten das Exsudat der Bauchhöhle den höchsten bakteriziden Titer. Diese Tatsache ist kaum

anders zu deuten, als daß jene Zellgebiete, welche bei dem jeweiligen Infektionsmodus zuerst mit den spezifischen Antigenen der Typhusbazillen in Berührung getreten waren und sich aus diesem Grunde besonders reichlich mit ihnen beladen haben mußten, auch an der Produktion der Antikörper in hervorragendem Maße beteiligt waren, und so die bakterizide Kraft der Exsudatflüssigkeiten, welche ihrem Territorium entstammten, auf eine besondere Höhe gebracht hatten. Daß dabei die Leukozyten eine wichtige Rolle spielen dürften, ist wohl nach dem früher Gesagten höchst wahrscheinlich. Natürlicherweise gleichen sich diese Differenzen bald wieder aus, so daß es bis zu einem gewissen Grade vom Zufall abhängig ist, ob man bei derartigen Versuchen gerade jenen Zeitmoment erhascht, wo die Unterschiede am deutlichsten ausgesprochen sind. Daß man dabei nicht selten auch rein negative Resultate zu verzeichnen hat, kann unter diesen Umständen nicht verwundern und vermag keineswegs die Beweiskraft der zweifellos positiv ausgefallenen Experimente irgendwie zu beeinträchtigen.

Zeitlicher Verlauf der Antikörperproduktion.

Es erübrigt nur noch, unsere bereits bei verschiedenen Gelegenheiten gemachten Angaben über den zeitlichen Verlauf der Antikörperproduktion zu vervollständigen.

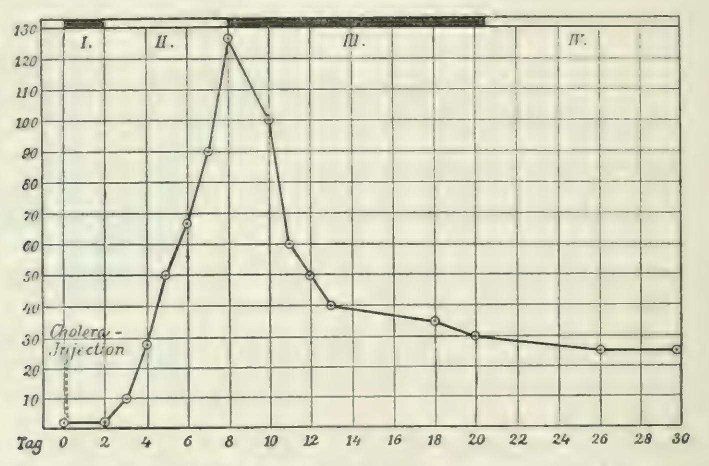


Fig. 1. Agglutininkurve nach Joergensen und Madsen, zeigt die I. bis IV. Phase der Agglutininproduktion.

Brieger und Ehrlich haben zum ersten Male an einer gegen Tetanus immunisierten Ziege genaue, in kurzen Zeitintervallen wiederholte Bestimmungen des Antitoxingehaltes der Milch ausgeführt, welcher dem des Blutserums vollkommen parallel verläuft und haben auf Grund dieser exakten Daten eine Antitoxinkurve konstruiert, die die zeitlichen Verhältnisse der Antikörperproduktion in sehr instruktiver Weise zur Anschauung brachte. Spätere Forschungen haben dann ergeben, daß auch die Immunisierung gegen andere Antigene im Prinzip denselben Typus aufweist, wenn auch im einzelnen kleine Verschiedenheiten des Verlaufes nicht geleugnet werden können.

Phasen der Antikörperproduktion.

Nach v. Dungern, Joergensen und Madsen kann man an derartigen Kurven nun fünf verschiedene Phasen unterscheiden:

1. eine **Latenzperiode**, die bei den verschiedenen Antigenen innerhalb gewisser, nicht sehr weiter Grenzen schwankt, für die hämolytischen und agglutinierenden Antikörper etwa drei Tage, für das Antirizin sechs Tage, für manche Präzipitine etwa $4^1/_2$—6 Tage beträgt. Darauf erfolgt

2. ein **kritischer Anstieg** des Serumtiters, der in wenigen Tagen (meist 9—11) sein Maximum erreicht. Hieran schließt sich

3. ein erst rasch, dann immer langsamer erfolgender Abfall des Serumtiters, der

4. allmählich zu einer **Periode des Antikörpergleichgewichts** von verschieden langer Dauer führt, endlich aber

5. in die **Phase des definitiven Abfalles** übergeht. Dieser letztere erfolgt nicht selten stufenförmig, derart, daß ein bestimmter, niederer Serumtiter eine Zeitlang hindurch festgehalten wird, bis wieder ein erneuter Abfall eintritt und schließlich die Antikörper vollkommen aus dem Serum verschwinden.

Negative Phase.

Wird einem immunisierten Tiere, das bereits reichlich Antikörper in seinem Blute enthält, eine neuerliche Injektion der betreffenden Antigene beigebracht, so **tritt häufig unmittelbar nach der Einspritzung ein sehr erheblicher und rapider Absturz des Serumtiters ein** (WRIGHTS „negative Phase"); bald steigt jedoch der Gehalt des Serums an Antikörpern wieder an, überschreitet das früher erreichte Niveau und erhebt sich zu einer gewissen maximalen Höhe, worauf sich wieder ein Zustand des Antikörpergleichgewichts herstellt, der aber bei einem höheren Titer verharrt, wie vor der Injektion.

Beistehende graphische Darstellungen lassen diese Verhältnisse außerordentlich klar erkennen und bedürfen daher wohl keiner näheren Erläuterung.

Abkürzung der Latenzperiode bei vorbehandelten Tieren.

Von ganz besonderem Interesse sind nun aber die Beobachtungen, die v. DUNGERN an immunisierten Tieren machen konnte, bei denen die Antikörper bereits wieder vollkommen aus dem Blutserum verschwunden waren und die daher scheinbar wieder vollständig normal geworden waren. Erhielten solche Tiere nämlich neuerdings eine Injektion der betreffenden Antigene — es handelte sich um das Blutplasma von Maja squinado — so zeigte sich, daß die präzipitierenden Antikörper ganz erheblich rascher wieder in ihrem Blutserum auftraten wie früher und daß also die **Latenzperiode bei diesen vorbehandelten Tieren eine nicht unbeträchtliche Abkürzung erfuhr**. Während zum Beispiel bei einem dieser Kaninchen zwischen der ersten Injektion von Majaplasma und dem Auftreten des Präzipitins ein Zeitraum von sechs Tagen verging, betrug die Latenzperiode nach einer zweiten Einspritzung nur noch vier Tage, nach einer dritten nur noch drei. Dabei ergaben sich neben diesen zeitlichen Differenzen auch noch

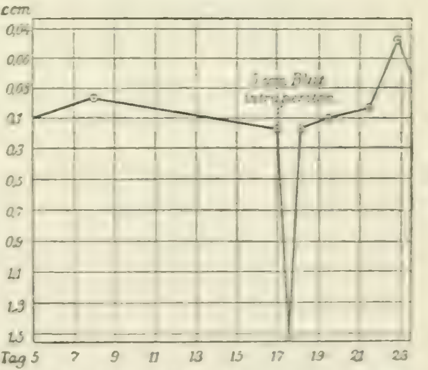


Fig. 2. Hämolysinkurve nach BULLOCH (Bruchstück), zeigt den Titerabfall nach erneuter Injektion.

erhebliche quantitative Unterschiede in der produzierten Präzipitinmenge, indem diese nach der dritten Injektion bei weitem größer war als nach der ersten. COLE, welcher diese Beobachtungen bei gegen Typhus immunisierten Kaninchen bestätigen konnte, fand überdies, daß bei solchen Tieren bereits geringfügige Bazillendosen, die bei normalen Kaninchen gar keine Reaktion hervorrufen, die Agglutininbildung auszulösen vermögen.

Allergische Reaktionen.

Es ist klar, daß diese Tatsachen von der größten theoretischen Bedeutung sein müssen, da sie beweisen, „daß mit den Zellen der immunisierten Tiere Veränderungen vorgegangen sind, welche auch nach dem völligen Verschwinden des produzierten Antikörpers noch fortbestehen und ihnen möglich machen, auf eine erneute Einwirkung der Antigene rascher und intensiver zu reagieren, als früher. Übrigens sei hier sogleich darauf hingewiesen, daß wir in diesem Phänomen nur eine Teilerscheinung der auch nach anderer Richtung hin gesteigerten „allergischen“ Reaktionsfähigkeit immunisierter Individuen zu sehen haben.

Bereits bei einer früheren Gelegenheit haben wir erwähnt, daß der Verlauf der Schutzpocken bei Revakzinierten ein gewissermaßen überstürzter ist, wobei auch die Inkubationsdauer, also der Zeitraum, der bis zum Auftreten sichtbarer Reaktionsvorgänge an der Impfstelle verstreicht, wesentlich verkürzt erscheint. Ebenso zeigt sich nach FINGER und LANDSTEINER bei Reinfektion mit Syphilis der Effekt wesentlich rascher, als nach Erstinfektionen, ja es kann — wie bei Fällen tertiärer Lues — sich sogar die Entstehung eines lokalen Erythems unmittelbar an die Reinokulation anschließen. Analogen Erscheinungen werden wir bei Besprechung des Phänomens der Überempfindlichkeit noch mehrfach begegnen.

Daß diese im Laufe der Immunisierung erworbene Fähigkeit des Körpers, seine Schutztruppen schneller zu mobilisieren, ihm unter Umständen eine bedeutende Überlegenheit im Kampfe mit den Infektionserregern sichern muß und daher eine sehr erhebliche Vermehrung seiner Widerstandsfähigkeit bedeutet, ist leicht einzusehen.

Gesteigerte Bindungsfähigkeit der Organe für Antigene.

Noch eine weitere Veränderung hat nun v. DUNGERN bei seinen Studien über die Präzipitine an den Zellen und Geweben der immunisierten Tiere feststellen können, welche von nicht geringerer Bedeutung zu sein scheint. Spritzt man einem normalen Kaninchen Majaplasma in die Randvene des einen Ohres ein und verfolgt das Schicksal desselben im Kreislauf dieses Tieres, indem man von Zeit zu Zeit kleine Blutproben aus der Vene des anderen Ohres entnimmt und durch Zusatz von spezifischem Präzipitinserum auf die Anwesenheit von Majaeiweiß prüft, so kann man feststellen, daß das letztere allmählich aus der Blutbahn verschwindet. Da nun eine Ausscheidung der eingeführten Eiweißkörper weder durch den Harn noch durch die Galle erfolgt, so ist die Annahme nicht unwahrscheinlich, daß sie durch gewisse — einstweilen nicht näher bekannte — Gewebe und Gewebsbestandteile absorbiert und auf diese Weise dem Kreislauf entzogen werden. Verwendet man nun aber zu solchen Versuchen vorbehandelte Kaninchen, und zwar wieder zu einer Zeit, wo das durch frühere Injektionen erzeugte Präzipitin aus dem Blute bereits verschwunden ist, so findet man, daß die präzipitablen Eiweißkörper des Maja-

Aviditätssteigerung.

plasmas bedeutend rascher aus der Zirkulation entfernt werden, als bei normalen, nicht vorbehandelten Tieren. Die absorbierende, bindende Kraft oder die Avidität der Körperzellen für das betreffende Antigen scheint also unter dem Einfluß der Immunisierung zugenommen zu haben, während, wie Kontrollversuche ergaben, andersgeartete Eiweißkörper nicht schneller aus dem Kreislauf verschwinden wie sonst.[1] Die Bedeutung, welche diesen merkwürdigen Befunden zukommen dürfte, werden wir noch bei Besprechung der Ehrlichschen Theorie näher zu beleuchten haben. Hier sei nur noch erwähnt, daß wir ähnliche Aviditätsunterschiede, wie wir sie eben bei den Zellen normaler und immunisierter Versuchstiere kennen gelernt haben, auch bei den normalen und immunisatorisch erzeugten Antikörpern wiederfinden werden (vgl. Vorlesung XIV).

Daß also tatsächlich greifbare Zellveränderungen nach der Einverleibung von Antigenen zurückbleiben, steht nach allen diesen Experimenten außer Zweifel. Dagegen hat sich die seiner Zeit von Metschnikoff vorgetragene Vermutung, nach welcher die Leukozyten im Verlauf der Immunisierung allmählich zum Kampfe gegen virulente Krankheitserreger erzogen und trainiert würden, als unrichtig herausgestellt, indem Untersuchungen von Denys und Leclef zweifellos erwiesen haben, daß sich die Leukozyten immunisierter Individuen ceteris paribus nicht anders verhalten als die normalen, und daß der wesentliche Unterschied in der Intensität der phagozytären Vorgänge bei denselben daher nicht auf eine Veränderung der zelligen Elemente, sondern nur auf Veränderungen des Blutserums bezogen werden darf.

Veränderte Leukozyten bei Immuntieren?

Literatur.

Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1901.
Stern, R., Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 30 u. 31.
Kister und Weichardt, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1902, Nr. 20.
Müller, P. Th., Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXII, 1902.
Jakoby, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol., Bd. I, 1901.
Obermayer und Pick, Wien. klin. Rundschau, 1902, Nr. 15.

[1]) Allerdings wäre auch noch eine andere Möglichkeit hier zu berücksichtigen, daß nämlich die immunisierten Tiere die Fähigkeit besitzen könnten, fremdartiges Eiweiß in der Blutbahn selbst rascher abzubauen und zu zerstören als die normalen Tiere, eine Annahme, die in der Tat durch manche neueren Beobachtungen nahegelegt wird. So haben vor kurzem Abderhalden und Pincussohn gefunden, daß das Plasma von Hunden, denen Eiereiweiß oder Pferdeserum injiziert worden war, zwar nicht diese Eiweißkörper, wohl aber Glycyl-l-Tyrosin rasch zu spalten vermag, während dieses Dipeptid von normalem Hundeblutplasma kaum angegriffen wird und analog ergab sich bei den Versuchen von Abderhalden und Weichardt, daß die parenterale Einverleibung von Seidenpeptonen im Serum der Versuchstiere Fermente auftreten läßt, welche diese Eiweißabbauprodukte weiter zersetzen, also peptolytisch wirken, ohne daß übrigens diese Wirkung eine spezifische zu sein scheint. Ob freilich diese interessanten Tatsachen auf den vorliegenden Fall anwendbar erscheinen und ob man zu der Annahme berechtigt wäre, daß zu einer Zeit, wo, wie bei den v. Dungernschen Versuchstieren, bereits alle Antikörper aus dem Serum verschwunden sind, doch noch solche eiweißspaltende Fermente im Blute kreisen, muß derzeit wohl noch als sehr fraglich bezeichnet werden.

Michaelis und Oppenheimer, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Supplement, 1902.
Pick, E. P., Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol., Bd. I, 1901.
Knorr, Fortschr. d. Med. Bd. XV, 1897. Experim. Unters. über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschr. Marburg 1895.
Roux und Vaillard, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893.
Deutsch, L., Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893.
Pfeiffer und Marx, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXVII, 1898.
Römer, Arch. f. Ophthalm., Bd. LII, 1901.
v. Dungern, „Die Antikörper", Jena 1903.
Brieger und Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1892, No. 18; Zeitschr. f. Hyg., Bd. XIII, 1893.
Bulloch, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.
Wassermann und Citron, Zeitschr. f. Hyg., Bd. L.
Friedberger, Leyden-Festschrift.
Friedberger und Dorner, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVIII.
Finger und Landsteiner, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss., Wien 1906.
Kraus und Levaditi, Compt. rend. de l'acad. des sc., Paris 1904.
Abderhalden und Pincussohn, Z. f. physiol. chem. Bd. 61, 1909.
Abderhalden und Weichardt, Z. f. physiol. chem. Bd. 62, 1909.

XIII. Natur und quantitativer Verlauf der Bindung zwischen Antigen und Antikörper. I.

In welcher Weise wirken nun alle diese verschiedenen Antikörper, deren Entstehung und Eigenschaften wir im vorigen kennen gelernt haben, auf ihre Muttersubstanzen ein? Spezieller gefragt: Wie kommt z. B. die entgiftende Wirkung des Antitoxins zustande? Welches ist dabei das Schicksal des Toxins? Welche Rolle spielt das Antitoxin?

Verschiedene Möglichkeiten der Antitoxinwirkung.

Um alle diese Fragen beantworten zu können, müssen wir uns zunächst die verschiedenen Möglichkeiten klar machen, die hier denkbar sind. Wie wir gesehen haben, ist das Antitoxin durch seine Eigenschaft charakterisiert, die krankmachende, bezw. todbringende Wirkung des entsprechenden Toxins aufzuheben. Das könnte aber — a priori betrachtet — in doppelter Weise geschehen. Entweder könnte nämlich das Antitoxin direkt und unmittelbar auf das Toxin einwirken und es auf irgend eine — noch näher zu erörternde — Art und Weise unschädlich machen; oder aber, es könnte der Angriffspunkt des Antitoxins nicht an dem Toxin selbst gelegen sein, sondern in den lebenden Zellen des betreffenden tierischen Organismus, die unter dem Einflusse des Antitoxins ihre Empfindlichkeit für das Gift verlieren und eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen dasselbe erlangen würden. Diese letztere Auffassung, die seinerzeit von Roux und auch von Buchner vertreten wurde und, wie gesagt, eine Art von Giftfestigung, von Immunisierung der Zellen durch das eingespritzte Antitoxin, annahm, kann wohl heute als allgemein verlassen gelten, und nicht am wenigsten waren es die eleganten Versuche Ehrlichs über die Rizinimmunität, die ihr den Boden entzogen und unsere heutigen Anschauungen fest begründet haben.

Antirizinwirkung in vivo und in vitro.

Das Rizin, eine bis vor kurzem den Eiweißkörpern zugerechnete giftige Substanz der Rizinussamen, zeichnet sich durch eine außerordentlich hohe Toxizität aus, indem es bei intravenöser Applikation schon in Dosen von etwa 0,03 mg pro Kilogramm Tier tödliche Wirkungen entfaltet. In erster Linie ist hierbei das Blut von der schädigenden Wirkung des Rizins betroffen; es treten Koagulationen der roten Blutkörperchen ein, die zu multiplen Thrombosen besonders in den Darmgefäßen führen und ausgedehnte Darmhämorrhagien verursachen. Die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierspezies diesem Gifte gegenüber ist nicht die gleiche. Speziell Meerschweinchen sind dafür so empfindlich, daß 1 g des Handelsproduktes genügen würde, um $1^1/_2$ Millionen dieser Tiere zu töten.

Neben diesen, im Tierversuch zutage tretenden Wirkungen besitzt nun aber das Rizin auch die Fähigkeit, die Blutkörperchen des defibri-

nierten Blutes in vitro zusammen zu klumpen und zu agglutinieren, und es lag daher in diesem Falle die Möglichkeit vor, einen Teil der Giftwirkung dieses Stoffes auch außerhalb des Tierkörpers, im Reagenzglas zu studieren. Es ist nun EHRLICH gelungen, Tiere gegen das Rizin zu immunisieren und von ihnen ein hochwertiges Antiserum zu erzielen, das er sowohl im Tierversuche wie im Reagenzglas auf seine Schutzwirkungen prüfen konnte. Dabei stellte sich die wichtige Tatsache heraus, daß dieses Antirizinserum beide Wirkungen des Rizins in vollkommen gleicher Weise zu paralysieren vermochte, womit also zunächst der unzweifelhafte Nachweis geliefert war, daß **wenigstens die eine Komponente der Schutzwirkung, die sich auf die in vitro zu beobachtende Agglutination bezieht, auch ohne Beteiligung des lebenden Organismus in Tätigkeit treten kann.** Da nun ferner alle jene Mischungen von Rizin und Antirizin, die im Reagenzglas wirkungslos blieben, auch beim lebenden Tiere keine Vergiftungserscheinungen hervorriefen und, wie ein genaues Studium der quantitativen Verhältnisse ergab, die Wirkungen, die in vitro zustande kamen, stets mit den in corpore ausgeübten vollkommen parallel gingen, so konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß eine Intervention des lebenden Organismus auch bei der entgiftenden Schutzwirkung des Antirizins nicht eintritt und daß daher Toxin und Antitoxin sich direkt und unmittelbar beeinflussen müssen. Ähnliche Verhältnisse haben bald darauf KOSSEL bei dem giftigen Aalserum, STEPHENS und MYERS bei dem Kobragift, MORGENROTH bei dem Crotin und EHRLICH bei dem Tetanolysin, dem hämolytisch wirkenden Bestandteil des Tetanusgiftes, beobachtet, so daß es wohl erlaubt ist, **bei allen bisher bekannten Antitoxinen eine direkte Einwirkung auf das entsprechende Toxin anzunehmen.** Es ist die Richtigkeit dieser Annahme um so weniger zweifelhaft, als ja bei allen anderen, nicht toxinartigen Substanzen, welche Antikörperbildung auszulösen vermögen (rote Blutkörperchen, Eiweißkörper, Bakterien usf.), die Einwirkung des Antiserums ebenfalls schon in vitro zustande kommt und als Hämolyse, als Agglutination oder Präzipitation in Erscheinung tritt.

Direkte Wirkung des Antitoxins auf das Toxin.

Liegt also der Angriffspunkt der entgiftenden Antitoxinwirkung zweifellos an dem Toxinmolekül, so drängt sich sofort die weitere Frage auf, welcher Natur diese Einwirkung ist und welcher Art Kräfte dabei ins Spiel kommen.

Giftzerstörung?

Die einfachste und der naiven Betrachtung zunächst sich aufdrängende Vorstellung ist nun gewiß die, daß das Toxinmolekül durch das Antitoxin zerstört, zersetzt, verdaut oder in irgend einer anderen Weise desintegriert wird, wobei das Antitoxin etwa die Rolle eines Fermentes spielen müßte, und in der Tat haben einige Autoren sich anfangs dieser Auffassung angeschlossen.

Chemische Bindung des Toxins.

Demgegenüber hat EHRLICH von Anfang an die Ansicht vertreten, daß die Entgiftung durch eine chemische Bindung des Toxins an das Antitoxin zustande komme und also etwa mit der Neutralisierung einer Säure durch Alkali in Parallele zu stellen sei, während BEHRING sich mehr reserviert verhielt und zwar den Ausdruck, daß das Toxin durch das Antitoxin „zerstört“ werde, beibehielt, sich aber gegen eine chemische Deutung desselben verwahrte und unentschieden ließ, auf welchem Wege die Zerstörung erfolgen sollte.

Bald jedoch wurde eine Reihe von Tatsachen bekannt, die geeignet waren, EHRLICHS Auffassung der Antitoxinwirkung zu stützen.

Restitution des Toxins aus dem inaktiven Gemisch.

Roux und Calmette hatten nämlich gefunden, daß das Schlangengift, das ja in vieler Hinsicht den bakteriellen Toxinen nahesteht, durch Siedehitze nicht zerstört wird, während dessen Antitoxin, wie alle Antikörper, seine Wirksamkeit beim Kochen einbüßt. Wurde nun eine für Tiere unschädliche Mischung von Schlangengift und Gegengift aufgekocht, so trat sofort wieder die typische Giftwirkung zutage, woraus man schließen mußte, daß das Gift in der an sich inaktiven Mischung nicht etwa zerstört oder zersetzt war, sondern offenbar nur in gebundenem Zustand existierte und durch die Zerstörung des Antitoxins beim Kochen wieder in Freiheit gesetzt wurde. In ganz analoger Weise hat Wassermann für das Toxin des Bacillus pyocyaneus, das ebenfalls thermostabiler ist als das entsprechende Antitoxin, den Nachweis versucht, daß es bei der Entgiftung nicht zerstört, sondern nur gebunden wird und durch Erwärmen wieder frei gemacht werden kann. Gegen diese Experimente haben nun aber Martin und Cherry einen gewichtigen Einwand erhoben, der in der Tat geeignet erscheint, ihre Beweiskraft wesentlich einzuschränken. Die beiden Forscher wiederholten nämlich den Calmetteschen Versuch unter genauer Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse und kamen dabei zu dem Ergebnisse, daß eine Restitution des Schlangengiftes nur dann gelingt, wenn Gift und Gegengift nicht allzulange aufeinander eingewirkt haben. Ist hingegen eine genügend lange Zeit nach der Mischung derselben verstrichen, so läßt sich die Giftwirkung durch Kochen nicht wiederherstellen, woraus Martin und Cherry die Folgerung ableiten, daß das Calmettesche Verfahren überhaupt keine Restitution des Giftes bewirke, sondern nur jenen Teil des Toxins, der infolge des allzukurzen Kontaktes mit dem Antitoxin dessen entgiftendem Einfluß noch gar nicht unterworfen war, durch die Zerstörung des letzteren vor einer weiteren Veränderung bewahre. Welcher Art aber diese Veränderung sei, ob es sich um eine wirkliche Zersetzung des Toxins oder nur um eine Neutralisierung desselben handle, sei von diesem Gesichtspunkte aus überhaupt nicht aus den genannten Experimenten zu entnehmen, so daß also die Beweisführung von Roux und Calmette als mißglückt anzusehen sei.

Trennung von Toxin und Antitoxin durch Filtration.

Martin und Cherry betraten daher einen anderen, sehr originellen Weg, um das Eintreten einer chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin zu beweisen. Zweifellos sind nämlich die Moleküle des Antivenins viel größer als die des Schlangengiftes, so daß das letztere noch imstande ist, durch Membranen hindurchzugehen, welche dem Antitoxin den Durchtritt verwehren. Martin und Cherry brachten nun entsprechende Mengen von Gift und Gegengift zusammen und unterwarfen sie verschieden lange Zeit nach der Mischung einer Filtration unter hohem Drucke. Dabei stellte sich heraus, daß das erzielte Filtrat einen sehr hohen Grad von Giftigkeit besaß, wenn die beiden Substanzen nur kurze Zeit miteinander in Berührung gewesen waren, während mit der Dauer des Kontaktes die Toxizität immer mehr und mehr abnahm und schließlich nach etwa halbstündiger Berührung ganz erloschen war. Die Deutung dieser Versuche ist nach dem oben Auseinandergesetzten eine sehr einfache. Solange eine Bindung des Toxins an das Antitoxin noch nicht stattgefunden hatte, das erstere sich also im freien Zustande befand, wurde nur das Antitoxin durch die filtrierende Schicht zurückgehalten, das Toxin aber

wanderte durch dieselbe hindurch und bewirkte damit die Giftigkeit des Filtrates. Von dem Momente an jedoch, wo die Vereinigung eingetreten und somit das kleine Toxinmolekül an das große Antitoxinmolekül gekettet war, blieb das Gift diesseits des Filters, und das Filtrat konnte somit kein Toxin mehr enthalten.

Trennung durch Salzsäurewirkung.

Allerdings dürfte auch diese Versuchsanordnung, so ingeniös sie erdacht sein mag, eine Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin doch nicht mit Sicherheit ausschließen lassen. Erst MORGENROTH gelang es, durch eine — freilich sehr wesentliche — Abänderung des CALMETTEschen Versuches den, wie es scheint, einwandfreien Beweis für die chemische Bindung von Toxin und Antitoxin zu erbringen. MORGENROTH konnte nämlich zeigen, daß ein vollkommen neutrales, tagelang aufbewahrtes Gemisch von Kobragift und -gegengift durch Zusatz geringer Salzsäuremengen in seine beiden Komponenten gespalten wird. Erhitzt man nun dieses saure Gemisch längere Zeit auf 100°, so wird das relativ empfindliche Antitoxin vollkommen vernichtet, während das thermostabile Kobragift, das in saurer Lösung, wie schon KYES und SACHS gefunden hatten, gegen die Kochhitze viel widerstandsfähiger ist als in neutraler, vollkommen quantitativ wiedergewonnen werden kann und sich in seinem Verhalten, auch dem Antitoxin gegenüber, gänzlich unverändert erweist. Da hier aus einem völlig neutralen Toxin-Antitoxingemische, dessen Komponenten durch mehr als eine Woche Gelegenheit hatten aufeinander einzuwirken, der giftige Komplex mit allen seinen Eigenschaften wiederhergestellt werden konnte, so erscheint eine direkte Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin mit voller Sicherheit ausgeschlossen, und es bleibt nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß sich Gift und Gegengift zu einer inaktiven, durch Salzsäure dissoziierbaren Verbindung aneinander gelagert haben.

Reaktionsgeschwindigkeit von Toxin und Antitoxin.

Eine Tatsache aber geht aus den erwähnten Filtrationsversuchen von MARTIN und CHERRY mit Sicherheit hervor, daß nämlich die Entgiftung durch das Antiserum eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und nicht etwa momentan erfolgt. EHRLICH hat die näheren Umstände studiert, welche auf die Reaktionsgeschwindigkeit von Toxin und Antitoxin Einfluß nehmen, und hat gefunden, daß vor allem hierbei die Konzentration und die Temperatur eine große Rolle spielen. Die Entgiftung erfolgt nämlich in konzentrierten Lösungen und bei höherer Temperatur viel rascher als in verdünnter Lösung und in der Kälte, ein Verhalten, das ja bekanntlich bei den meisten chemischen Reaktionen beobachtet wird und daher auch von EHRLICH als Argument für die chemische Natur der Bindung von Gift und Gegengift ins Treffen geführt wurde. Bemerkenswert ist übrigens noch, daß es ARRHENIUS und MADSEN sogar gelungen ist, auf direktem Wege die Wärmeentwicklung zu bestimmen, welche bei der Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin stattfindet. Es fand sich, daß durch die Verbindung einer g-Molekel von Tetanolysin, dem Blutkörperchen auflösenden Bestandteil des Tetanusgiftes, mit einer g-Molekel von Antitetanolysin 6600 Kal. in Freiheit gesetzt werden, eine Wärmeentwicklung, die vom chemischen Standpunkt aus als nicht unbeträchtlich anzusehen ist, da sie nur ungefähr die Hälfte derjenigen Wärmemenge beträgt, welche bei der Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base freigemacht wird. —

Der chemische Charakter der Reaktionen zwischen

Toxin und Antitoxin scheint also nach alledem nicht mehr zu bezweifeln zu sein.

Analoge Tatsachen ergaben sich aber auch bei dem Studium der anderen Arten von Antikörpern, die ja aus verschiedenen Ursachen einer eingehenden Analyse viel leichter zugänglich sind als gerade die Antitoxine. Bringt man z. B. rote Blutkörperchen mit ihren spezifischen Antikörpern, den hämolytischen Ambozeptoren, zusammen, läßt dieselben einige Zeit aufeinander einwirken und entfernt dann die Erythrozyten durch die Zentrifuge aus der Flüssigkeit, so kann man, wie bereits an anderer Stelle ausgeführt wurde, nachweisen, daß die letztere günstigenfalls vollkommen frei von Ambozeptoren ist, während die Blutkörperchen sich mit ihnen beladen haben und daher der Auflösung verfallen, wenn ein frisches, komplementhaltiges Serum hinzugefügt wird — ein fundamentaler Versuch, den wir EHRLICH und MORGENROTH verdanken. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den agglutinierenden und präzipitierenden Antikörpern. Setzt man zu einem wirksamen Typhusimmunserum eine genügende Menge von Typhusbazillen hinzu, wartet ab, bis sie sich durch Agglutination zu Boden gesenkt haben und prüft die klare überstehende Flüssigkeit auf Agglutinin, indem man ihr neue Bazillen zusetzt, so findet man sie unwirksam: das Agglutinin wurde also von den Bazillen gebunden. Ebenso reißt das beim Vermischen von Milch mit spezifischem Laktoserum entstehende Präzipitat das Präzipitin mit sich und die vom Niederschlage befreite Flüssigkeit vermag nicht mehr Kasein zu fällen.

Bindung der Antikörper an die Antigene.

Überall also, wo wir die Einwirkung der Antikörper auf ihre Muttersubstanzen, denen sie ihre Entstehung verdanken, näher studieren, fällt uns als charakteristischer Zug die Tatsache auf, daß sie bei dieser Reaktion aufgebraucht und gebunden werden. Wie bei den Toxinen hat sich auch hier in einzelnen günstig liegenden Fällen die Analyse sogar noch weiter treiben und sich zeigen lassen, daß die einzelnen Komponenten aus dem entstehenden Reaktionsprodukt wieder in wirksamer Form extrahiert werden können. So z. B. ist es HAHN und TROMMSDORF gelungen, aus agglutinierten Bazillen, die zur Entfernung von etwaigem anhaftenden freien Agglutinin sorgfältig gewaschen worden waren, durch Digestion mit verdünnten Laugen und Alkalien das gebundene Agglutinin wieder freizumachen und also Extrakte zu gewinnen, welche wieder agglutinationskräftig waren, und dasselbe gelang bei dem Kaseinniederschlag, den das Laktoserum in der Milch hervorruft. Aber auch die Muttersubstanz, die mit dem Antikörper in Reaktion tritt, ließ sich in unveränderter Form aus dem Laktopräzipitat wiedergewinnen: kocht man nämlich den sorgfältig gewaschenen Kaseinniederschlag in physiologischer Kochsalzlösung, so löst sich derselbe auf, und man erhält so eine Flüssigkeit, die sich in jeder Beziehung wie eine Lösung unveränderten Kaseins verhält: sie wird durch Lab koaguliert, zeigt die chemischen Eigenschaften des Kaseins und kann sogar durch Zusatz neuen Laktoserums wieder gefällt werden (P. TH. MÜLLER). Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß die reagierenden Komponenten bei der spezifischen Einwirkung der Antisera zunächst keinerlei tiefgreifende Veränderungen erleiden, denn sonst wäre es ja nicht möglich, daß sie durch so einfache Prozeduren, wie die Extraktion mit verdünnten Laugen und Alkalien oder das Aufkochen,

Restitution der beiden Komponenten.

wieder regeneriert werden können. Daher drängt sich ganz von selbst die Vermutung auf, daß, wie bei den Toxinen und Antitoxinen, auch bei den anderen Antikörpern eine lockere, unter gewissen Bedingungen „reversible“ Verbindung mit den entsprechenden Antigenen erfolgt, die oft schon durch geringfügige Eingriffe wieder gesprengt werden kann. Sekundär können sich allerdings dann an diesen Vorgang irreversible, zum Abbau oder zur Zerstörung der Antigene führende Prozesse anschließen, wie sie sich z. B. bei der Einwirkung von Komplement auf die immunkörperbeladenen Bakterien oder Erythrozyten abspielen. Diese sekundären Reaktionen haben aber begreiflicherweise mit der Bindung zwischen Antigenen und Antikörpern, also mit den eigentlichen Serumreaktionen, nichts zu tun. Ob man diese Bindung übrigens als einen rein chemischen Vorgang anzusehen berechtigt ist, darauf kommen wir noch später zu sprechen.

Hingegen wollen wir uns nun einer anderen Frage von großem wissenschaftlichen Interesse zuwenden: der Frage nämlich, wie sich die quantitativen Verhältnisse bei der Giftneutralisation durch das Antitoxin gestalten.

Quantitativer Ablauf der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin.

Wir haben bereits im obigen einmal den Vergleich gebraucht, daß Toxin und Antitoxin sich in ähnlicher Weise neutralisieren, wie etwa eine Säure mit einem Alkali zu einem Salz zusammentritt. Implicite ist in diesem Vergleiche bereits die Voraussetzung gelegen, daß bei diesem Neutralisationsvorgange konstante Mengenverhältnisse obwalten und daß also zur Entgiftung der doppelten, dreifachen, zehnfachen Toxinmenge auch das doppelte, dreifache, zehnfache Antitoxinquantum erforderlich ist. Entspricht nun diese Annahme wirklich den beobachteten Tatsachen? — Wir wollen sehen. Von verschiedenen Seiten sind nun Befunde mitgeteilt worden, welche auf den ersten Blick mit dieser Auffassung unvereinbar scheinen. So hat Bomstein beobachtet, daß eine Mischung von Diphtherietoxin und Antitoxin in einer bestimmten Menge (die etwa 10 tödliche Toxindosen enthielt), für Meerschweinchen vollkommen unschädlich war; wurde jedoch die 2—5fach größere Toxindosis mit dem Antitoxin im selben Mengenverhältnis gemischt, so gingen die Tiere sämtlich zugrunde. Das Gesetz der Multipla schien somit für das Diphtherieantitoxin bei diesen Versuchen keine Gültigkeit zu haben, und in der Tat glaubte Bomstein auf Grund dieser Ergebnisse sogar eine direkte Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin ausschließen zu können.

Gesetz der Multipla.

Dennoch war dieser Schluß ein voreiliger, und es gelingt, wie wir gleich sehen werden, ohne jede Mühe, die Ursachen dieser scheinbaren Abweichung von dem Gesetz der Multipla klarzulegen. Nehmen wir an, wir hätten genau jene Antitoxinmenge ermittelt, welche eben imstande ist, eine bestimmte Giftmenge zu neutralisieren, so daß keine Spur von freiem Toxin in dem Gemische zurückbleiben würde. Unter diesen Umständen wäre es natürlicherweise ganz unmöglich, daß eine beliebige Steigerung der Toxindosis jemals Krankheitserscheinungen auslösen könnte, vorausgesetzt, daß auch die Antitoxindosis gleichzeitig im selben Verhältnis erhöht wird. Ganz anders jedoch, wenn auch nur eine Spur von Toxin in dem Gemische freigeblieben ist. Denken wir uns, um die Begriffe zu fixieren, daß die eben ermittelte Antitoxinmenge nicht vollkommen zur Neutralisierung des Giftes ausgereicht hätte, sondern etwa $^1/_{100}$ einer tödlichen Dosis übriggelassen habe. Diese

geringe Giftmenge ist natürlich nicht imstande, irgendwelche Erscheinungen hervorzurufen, und unser Gemisch würde daher trotzdem den Eindruck eines vollkommen neutralen machen, solange wir uns innerhalb gewisser quantitativer Grenzen halten. Erhöhen wir jedoch Toxin- und Antitoxinmenge auf das Hundertfache, so wird natürlich auch dieser unausgeglichene Giftrest mit 100 multipliziert und unser Gemisch, das nun eine ganze tödliche Dose im freien Zustand enthält, muß nun notwendigerweise imstande sein, das Versuchstier zu töten.

Meerschw.	Toxin	Antitoxin in I.-E.	Resultat
A	0,2	0,1	Absolut keine Reaktion.
B	0,21	0,1	Kein Infiltrat. Gewichtsverlust. Vollständige Genesung.
C	0,22	0,1	Ganz geringes Infiltrat; am 3. Tag verschwunden. Genesung.
D	0,23	0,1	Kleines Infiltrat; am 9. Tag verschwunden.
E	0,24	0,1	Geringe Infiltration; Genesung.
F	0,25	0,1	Infiltration und Nekrose; Genesung.
A′	2,0	1,0	Keine Reaktion.
B′	2,1	1,0	Ganz geringes Infiltrat; am 5. Tag verschwunden.
C′	2,2	1,0	Geringes Infiltrat; am 6. Tag verschwunden.
D′	2,3	1,0	Großes Infiltrat; Tod am 10. Tag.
E′	2,4	1,0	Großes Infiltrat: Tod am 4. Tag.
F′	2,5	1,0	Großes Infiltrat; Tod in 67 Stunden.

Strenge Gültigkeit des Gesetzes der Multipla.

Daß diese Auffassung der Dinge die richtige ist, haben u. a. Cobett und Kanthack in einer sehr exakten Versuchsreihe zeigen können, deren Resultate in der beistehenden kleinen Tabelle wiedergegeben sind. Die eine Serie der Versuchstiere (Meerschweinchen), welche in dieser Zusammenstellung mit A—F bezeichnet sind, erhielt je $^1/_{10}$ Immunitätseinheit Antitoxin gemischt mit stufenweise aufsteigenden Toxinmengen injiziert, wobei die letzteren sich nur wenig von der eben zur Neutralisation ausreichenden Dosis entfernten. Die zweite Serie dagegen, A′—F′, bekam von beiden Substanzen genau die zehnfache Menge, wie die entsprechenden, denselben Buchstaben tragenden Tiere der ersten Serie. Dabei wurde mit größter Sorgfalt auf die minimalsten Krankheitserscheinungen, wie Abnahme des Körpergewichts, Entstehung kleinster Infiltrate und Hautnekrosen an der Injektionsstelle usw., geachtet und jedes derartige Vorkommnis in der letzten Kolonne der Tabelle notiert. Der Vergleich der beiden Versuchsreihen miteinander ist nun äußerst lehrreich. Sowohl Meerschweinchen A wie A′ blieb, wie man sieht, vollkommen frei von jeder Erkrankung. Das Gemisch von 0,2 Toxin und $^1/_{10}$ Immunitätseinheit war somit vollkommen neutral und blieb auch bei Erhöhung der Dosis auf das Zehnfache ohne jede Wirkung. Tier B zeigte zwar noch kein Infiltrat, nahm aber beträchtlich an Körpergewicht ab, ein Zeichen, daß das Gift schon in dem Gemisch 0,21 Toxin + $^1/_{10}$ Immunitätseinheit nicht mehr vollkommen neutralisiert war; dementsprechend zeigte B′ eine viel stärkere Giftwirkung und bekam ein geringes Infiltrat. Die folgenden beiden Tiere C und C′ zeigen dasselbe Verhältnis, nur in etwas gesteigertem Maße. D—F endlich wiesen, entsprechend der stetigen Zunahme des unausgeglichenen Giftrestes, immer stärkere Infiltrationen auf; bei den Parallel-

tieren D′—F′ dagegen, wo dieser Giftüberschuß zehnmal so groß war, trat der Tod, und zwar nach immer kürzerer Zeit ein; außerdem kamen bei diesen Tieren sehr ausgedehnte Infiltrationen zur Beobachtung.

Ich glaube, klarer kann die strenge Gültigkeit des Gesetzes der Multipla kaum demonstriert werden, als durch diese Versuche, welche zugleich die Ursache der scheinbaren Abweichungen von demselben aufs deutlichste erkennen lassen und zeigen, daß nur da, wo eine wirklich exakte Neutralisation des Toxins stattgefunden hat, auch bei Erhöhung der Dosis jede Wirkung ausbleibt, während da, wo auch nur Spuren freien Giftes vorhanden sind, die Krankheitserscheinungen um so heftigere werden, je höher das angewendete Multiplum ist.

Fehlerquellen.

Außer dieser Fehlerquelle, welche in der Schwierigkeit gelegen ist, die genaue Giftmenge zu bestimmen, die eben durch eine gegebene Antitoxinmenge neutralisert wird und welche leicht dadurch ausgeschaltet werden kann, daß man einerseits nicht zu hohe Multipla anwendet, andererseits sorgfältig auf die geringsten Anzeichen der Erkrankung achtet, besteht aber noch ein zweiter Punkt, dessen Nichtbeachtung bei diesen quantitativen Studien zu groben Irrtümern führen kann und wohl auch schon geführt hat.

Der tierische Organismus vermag nämlich zweifellos eine gewisse Giftmenge auch ohne Zuführung von Antitoxin zu überstehen. Diese Giftquantität liegt natürlicherweise etwas unterhalb der einfach tödlichen Dosis. Wollen wir daher die einfach tödliche Dosis für das Tier unschädlich machen, so brauchen wir durchaus nicht die gesamte darin enthaltene Giftmenge zu neutralisieren, sondern es genügt, nur die Differenz zwischen der eben tödlichen und der eben unschädlichen Giftdosis mit Antitoxin abzusättigen. Ist etwa a die einfach letale Dosis, b die eben noch vom Tiere bewältigte Giftmenge, so wird also das Tier am Leben bleiben, wenn wir (a—b) durch Antitoxin neutralisieren. Gehen wir nun zur 10fach letalen Dosis 10a über, so brauchen wir jetzt natürlich nicht 10mal mehr Antitoxin, also nicht 10(a—b) oder (10a—10b), sondern ein höheres Multiplum, da ja (a—b) nicht die ganze, sondern nur einen Bruchteil der Dosis letalis repräsentiert und die zu neutralisierende Giftmenge nunmehr 10a—b beträgt. Die zur Neutralisation von einer und von zehn tödlichen Dosen erforderlichen Antitoxinmengen verhalten sich daher nicht zu einander wie 1 : 10, sondern wie $\frac{a-b}{10a-b}$. Verträgt also z. B. das Versuchstier ohne Schaden eine halbe tödliche Dose, d. h. ist $b = \frac{a}{2}$, so wird das obige Verhältnis $\frac{\frac{a}{2}}{10a-\frac{a}{2}} = \frac{1}{19}$ statt $\frac{1}{10}$.

Obwohl also strenge Proportionalität zwischen Giftmenge und Antitoxinmenge besteht, gelangt man zu offenbar unrichtigen Resultaten, wenn man bei der Anstellung der Versuche von der einfach tödlichen Dosis ausgeht. Es scheint, daß Bomstein auch diese Verhältnisse nicht überall genügend besücksichtigt hat. Cobbett und Kanthack hingegen haben in klarer Erkenntnis dieser Fehlerquelle nicht die einfache, sondern die zehnfach tödliche Dosis, die durch $\frac{1}{10}$ I.-E. neutralisiert wird, als Ausgangspunkt gewählt. Das Verhältnis der Antitoxinmengen, die diese und

ihr zehnfaches Multiplum zu entgiften vermögen, wird dann $\frac{10a-b}{100a-b}$ oder für den willkürlich gewählten Spezialfall $b = \frac{a}{2}$: $\frac{10a - \frac{a}{2}}{100a - \frac{a}{2}} = \frac{19}{199}$, weicht somit nur sehr wenig von dem wirklich bestehenden Verhältnis $\frac{1}{10}$ ab.

Überall da also, wo den quantitativen Verhältnissen genau Rechnung getragen wurde, hat sich auch die strenge Gültigkeit des Gesetzes der Multipla erweisen lassen, so daß wohl heute niemand mehr an demselben zweifeln dürfte.[1] Ja, dieses Gesetz bildet geradezu die Grundlage der von BEHRING und EHRLICH bis ins feinste Detail ausgebildeten Methode der Wertbestimmung des Diphtherieheilserums, die mit einem Fehler von $^1/_2$ % bis höchstens 1 % arbeitet und somit manchen rein chemischen maß- oder gewichtsanalytischen Bestimmungsmethoden an Genauigkeit nichts nachgibt.

Quantitative Gesetze der anderen Antikörperreaktionen.

Wir werden dieses Prüfungsverfahren des Diphtherieserums in einer der nächsten Vorlesungen noch genauer kennen zu lernen haben; für heute wollen wir uns nur noch mit der Frage beschäftigen, welche quantitativen Gesetze denn die Vereinigung der anderen Antikörper, wie Agglutinine, Präzipitine usw. mit ihren jeweiligen Muttersubstanzen beherrschen.

Wenn nun auch die Untersuchungen über diesen Punkt begreiflicherweise bei weitem nicht in gleicher Zahl und mit gleicher Sorgfalt angestellt worden sind wie bei den praktisch so wichtigen Toxinen, so kann doch andererseits kein Zweifel bestehen, daß das Gesetz der Multipla auch hier strenge Gültigkeit besitzt und daß also, wenn zur Agglutination einer bestimmten Bakterienmenge beispielsweise a ccm eines gegebenen Immunserums erforderlich sind, für die doppelte Bakterienmenge 2a, für die zehnfache ceteris paribus, d. h. bei gleichbleibenden Konzentrationsverhältnissen, 10a ccm verbraucht werden.

Trotzdem sind jedoch die Bindungsverhältnisse gerade bei den Agglutininen und Präzipitinen durch solche interessante Besonderheiten ausgezeichnet, daß wir nicht umhin können, auch hierauf etwas näher einzugehen.

Wir haben bereits kurz angedeutet, daß sich diese Arten von Antikörpern viel mehr zum Studium gewisser quantitativer Beziehungen eignen, als beispielsweise die Antitoxine. Der Grund hiervon ist leicht einzusehen. Denn sowohl bei den Agglutininen als bei den Präzipitinen ist es ohne weiteres möglich, das Reaktionsprodukt, die mit Agglutinin beladenen Bakterien oder die mit dem Präzipitin in Verbindung getretenen gefällten Substanzen von der Suspensionsflüssigkeit zu trennen und diese letztere daraufhin zu untersuchen, wieviel wirksamer Substanz hierbei unverbraucht in Lösung geblieben ist. Bei den Antitoxinen hingegen, wo das Reaktionsprodukt, die ungiftige Ver-

[1] Nur die Frage, ob auch die Antiendotoxine dem Gesetz der Multipla gehorchen, ist derzeitig noch strittig, wird jedoch von BESREDKA und MACFADYEN bejaht.

bindung von Toxin und Antitoxin, häufig ebenso löslich ist wie die beiden Komponenten, ist natürlich eine solche Trennung nicht durchzuführen, und es gelang daher auch nicht, darüber Aufschluß zu gewinnen, ob sich das Toxin nur in einem einzigen oder in verschiedenen Mengenverhältnissen mit dem Antitoxin zu vereinigen vermag, eine Frage, über welche wir hingegen bei den Agglutininen und Präzipitinen recht gut orientiert sind.

Absorptionsgesetze der Agglutinine

Bezeichnet man mit EISENBERG und VOLK, den Autoren, welche sich besonders um die Klarlegung dieser Verhältnisse verdient gemacht haben, jene Quantität Immunserum als Agglutinineinheit, welche eben imstande ist, eine bestimmte, in 1 ccm Flüssigkeit aufgeschwemmte Bakterienmenge zu agglutinieren, so ist also die Frage die, ob die Bindungsfähigkeit dieser letzteren nur eine oder aber eine größere Anzahl von Agglutinineinheiten beträgt. Die beistehende kleine Tabelle gibt Antwort hierauf. Dieselbe ist einer Arbeit der genannten beiden Forscher entnommen und enthält in ihrem ersten Stabe jene in Agglutinineinheiten ausgedrückten Serummengen, die mit 1 ccm der erwähnten Bakterienaufschwemmung — es handelt sich um Bact. typhi abdomin. — in Berührung gebracht wurden; der zweite Stab gibt an, wie viele Agglutinineinheiten von den Bakterien gebunden wurden, der dritte enthält die entsprechenden Absorptionskoeffizienten, d. h. die Verhältniszahlen der absorbierten zu den hinzugefügten Agglutininmengen.

Absorptionskoeffizienten.

Absorptionsverhältnisse d. Zoroaster-Ser. III. Aggl. Wert: 45000 Agg.-E.

Agglutinations-einheiten zugesetzt	Agglutinations-einheiten absorbiert	Absorptions-koeffizienten
2	2	1,0
22	22	1,0
45	45	1,0
75	75	1,0
90	89	0,99
225	210	0,93
450	400	0,88
2 250	1 650	0,73
11 250	6 750	0,60
22 500	12 500	0,56
45 000	22 500	0,50

Zahl der absorbierten Agglutinineinheiten.

Wie man sieht, ist die Agglutininmenge, die von 1 ccm der genannten Bakterienaufschwemmung absorbiert werden kann, eine ganz kolossale und beträgt bestenfalls bis 22500 Agglutinineinheiten; vermutlich ist jedoch auch hiermit noch nicht das mögliche Maximum erreicht. Bei den Präzipitinen und den hämolytischen Ambozeptoren liegen die Verhältnisse ganz ähnlich, nur daß hier das absorbierte Multiplum der einfach präzipitierenden Dosis niemals so hohe Werte erreicht, als bei den Agglutininen. So fand P. Th. MÜLLER, daß das Kasein nur etwa 8—10mal so viel Präzipitin zu binden vermag, als zu seiner Fällung eben erforderlich ist. Es sei übrigens hier schon bemerkt, daß diese hohe Absorptionsfähigkeit der Bakterien für Agglutinin durchaus keine konstante Eigenschaft darstellt, sondern für die verschiedenen Bakterienstämme derselben Art recht verschiedene Werte besitzt und auch direkt, auf experimentellem Wege, beeinflußt werden

kann. Wir werden auf diese theoretisch nicht unwichtigen Verhältnisse noch zurückzukommen haben.

Unterziehen wir nun auch die letzte Kolonne der EISENBERG-VOLKschen Tabelle einer näheren Betrachtung, so finden wir in derselben eine weitere interessante Tatsache sich aussprechend: die Tatsache nämlich, daß die Absorption nur bis zu einem gewissen, maximalen Agglutininzusatz eine — praktisch genommen — vollständige ist, daß sie aber von dieser Grenze ab, trotz zunehmenden absoluten Wertes, immer unvollständiger wird und immer größere Agglutininmengen in der überstehenden Flüssigkeit zurückläßt. An dem Absorptionskoeffizienten äußert sich diese Tatsache in der Weise, daß derselbe nur unterhalb der erwähnten Grenze den maximalen möglichen Wert 1 besitzt, oberhalb derselben jedoch mit steigendem Agglutininzusatz immer mehr abnimmt und schließlich nur noch die Hälfte des ursprünglichen Wertes beträgt.

Unvollständigkeit der Absorption.

Wie ist nun diese Tatsache, die auch für die Präzipitine zu Recht besteht, zu erklären? Wie ist es zu deuten, daß ein und dieselbe Bakterienmenge, welche, wie wir bereits wissen, mindestens 22500 Agglutinineinheiten zu binden vermag, von 22500 dargebotenen Einheiten trotzdem nur 1650, von 22500 nur 12500 absorbiert und nicht die gesamte zur Verfügung stehende Agglutininmenge verankert? Da liegen nun verschiedene Möglichkeiten vor.

Übersetzen wir diese Tatsachen in die Sprache der Chemie, so besagen dieselben nichts anderes, als daß sich zwei verschiedene Substanzen, die sich unserer Annahme nach miteinander zu verbinden vermögen, das Agglutinin und die agglutinierbare Substanz der Bakterienleiber, unter Umständen nicht vollkommen und restlos miteinander vereinigen, sondern daß ein gewisser Teil derselben unverbunden nebeneinander bestehen bleibt. In dieser Form ausgesprochen, verlieren aber die genannten Beobachtungen alles Auffallende und Besondere, wenn wir uns daran erinnern, daß ja ähnliche Erscheinungen in der reinen Chemie unzählige Male beobachtet werden und durch das GULDBERG-WAAGEsche Gesetz der Massenwirkung ihre theoretische Erklärung finden. Dieses Gesetz, welches, wie sein Name verrät, die Abhängigkeit des Verlaufes chemischer Reaktionen von den Mengenverhältnissen der in Aktion tretenden Komponenten zum Ausdruck bringt, sagt nun folgendes hierüber aus: treten n Moleküle des Stoffes a mit m Molekülen des Stoffes b zu o Molekülen der Verbindung c zusammen, und seien c_a, c_b und c_c die jeweiligen Konzentrationen dieser drei Substanzen, so gilt für den endlichen Gleichgewichtszustand, also für den Zeitpunkt, wo das ganze chemische System zur Ruhe gekommen ist, die Gleichung

Chemisches Massenwirkungsgesetz.

$$\frac{(c_a)^n \cdot (c_b)^m}{(c_c)^o} = k,$$

wobei k eine nur von der Natur der reagierenden Stoffe und von der Temperatur abhängige Konstante bedeutet. Tritt nur je ein Molekül der drei Substanzen in Aktion, lautet also die chemische Reaktionsgleichung einfach a + b = c, so vereinfacht sich auch der obige Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes noch ganz bedeutend und wird $\frac{c_a \cdot c_b}{c_c} = k$. In Worten ausgedrückt: nach Eintritt des Gleichgewichtszustandes steht das Produkt der noch vorhandenen Mengen beider an

der Reaktion beteiligten Komponenten a und b zu den entstandenen Mengen der Verbindung c in einem bestimmten, festen Verhältnis, das nur bei Änderung der Temperatur eine Verschiebung erfährt. Von dem Werte, den die Konstante k besitzt, hängt nun, wie wir gleich sehen werden, die Vollständigkeit resp. Unvollständigkeit ab, mit welcher die Reaktion a + b = c verläuft.

Interpretation der Gleichung.

Hat k irgend einen beliebigen, aber endlichen Wert, so müssen natürlich auch, damit die obige Gleichung erfüllt sein kann, c_a, c_b und c_c endliche, von Null verschiedene Größen sein; dann werden aber endliche Mengen der drei Substanzen a, b und c gleichzeitig nebeneinander existieren und miteinander im Gleichgewicht stehen — mit anderen Worten, die Reaktion a + b = c verläuft dann nicht bis zur möglichst vollständigen Vereinigung von a und b, sondern macht schon früher Halt.

Ist k unendlich klein oder gleich Null, dann muß natürlich auch der Quotient $\frac{c_a \cdot c_b}{c_c}$ gleich Null werden; da nun c_c der Natur der Sache nach nur endliche und niemals unendlich große Werte annehmen kann, so ist dies nur möglich, wenn entweder c_a oder c_b oder aber beide Konzentrationen gleichzeitig gleich Null sind; das heißt aber nichts anderes, als daß unsere Reaktion so weit verläuft, bis der eine oder andere Stoff vollkommen aufgebraucht und verschwunden ist: mit anderen Worten, die Reaktion verläuft vollständig. Ist endlich drittens k unendlich groß, dann muß c_c unendlich klein = 0 werden. Dann tritt also eine Verbindung der beiden Stoffe a und b miteinander überhaupt nicht ein, sondern dieselben bleiben unverändert nebeneinander bestehen.

Bemerkt sei hierzu nur noch, daß sich die beiden äußersten Grenzfälle $k = 0$ und $k = \infty$, wie das ja stets in der Natur der Fall ist, niemals in voller Strenge realisiert finden, sondern daß es sich nur darum handeln kann, daß k bald außerordentlich groß, bald sehr klein ist; dementsprechend gibt es im strengsten Sinne des Wortes überhaupt keine vollständig verlaufenden Reaktionen, und auch für die so energisch erfolgende Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff muß man annehmen, daß hierbei Spuren beider Elemente im freien Zustande übrig bleiben, wenn sie auch mit unseren Methoden nicht mehr nachweisbar sind. Vollständig und unvollständig verlaufende Reaktionen bilden daher keine prinzipiellen Gegensätze, sondern sind nur aus praktischen Gründen einander gegenübergestellt worden und sind durch eine schier unermeßliche Zahl von Zwischenstufen miteinander verbunden, die durch die vielen, zwischen Null und Unendlich variierenden Werte der Gleichgewichtskonstanten k bestimmt werden.

Anwendung des Gesetzes auf die Agglutininbindung.

Machen wir nun die Nutzanwendung auf die quantitativen Bindungsverhältnisse bei der Agglutination, so brauchte es nach dem eben Gesagten nur der Annahme, daß die Gleichgewichtskonstante k bei der Reaktion zwischen Bakteriensubstanz und dem Agglutinin einen gewissen endlichen, von Null verschiedenen Wert besitzt, um die beobachteten Tatsachen der unvollständigen Absorption verständlich zu machen.

Aber auch, wenn man an einer — praktisch genommen — vollständigen Vereinigung der miteinander reagierenden Komponenten festhält, wäre eine Deutung der beobachteten Absorptionsverhältnisse nicht unmöglich.

Wir haben bis jetzt immer stillschweigend vorausgesetzt, daß es sich bei der Agglutination resp. bei der Eiweißpräzipitation um die

Einwirkung zweier einheitlicher Substanzen aufeinander handle, und diese Annahme war es auch, welche die Heranziehung des GULDBERG-WAAGEschen Massenwirkungsgesetzes und die Anwendung der oben mitgeteilten mathematischen Formel ermöglichte. Wir haben demgemäß stets von „dem" Agglutinin und von „der" agglutinierbaren Substanz gesprochen. Dennoch ist diese — zunächst nur zum Zwecke der einfacheren Darstellung gemachte — Voraussetzung sicher unzutreffend.

Partialagglutinine und Agglutinogene.

Schon durch die Arbeiten von EHRLICH und seinen Schülern war der experimentelle Nachweis erbracht worden, daß die durch Einspritzung des Blutes fremder Tierspezies erhaltenen hämolytischen Immunkörper nicht einheitlicher Natur sind, sondern sich aus einer Reihe von Partialambozeptoren zusammensetzen; ebenso entsteht gleichzeitig auch eine Vielheit von Partialhämagglutininen, die sich durch bestimmte, hier nicht näher zu besprechende Absorptionsverfahren voneinander trennen lassen. Es war also per analogiam mit Sicherheit zu erwarten, daß auch die Bakterienagglutinine keine einheitlichen Substanzen sein würden, sondern daß in den Immunseris eine Reihe verschiedener Teilagglutinine enthalten sein dürfte, und dieselbe Komplexität war mit größter Wahrscheinlichkeit auch für die agglutinierbaren Substanzen der Bakterienleiber anzunehmen.

Für die den Agglutininen nahestehenden Präzipitine und die präzipitablen Eiweißkörper hat v. DUNGERN diesen tatsächlichen Nachweis erbracht und gezeigt, daß auch hierbei eine Vielheit von reagierenden Stoffen mit entsprechend verschiedenen Affinitäten ins Spiel kommen.

v. Dungerns Deutung der unvollständigen Absorption.

Damit gewinnt aber das Phänomen der unvollständigen Absorption des Agglutinins durch die Bakterien ein ganz anderes Ansehen und wird, wie wir gleich zeigen wollen, auch unter der Annahme verständlich, daß die verschiedenen Teilagglutinine des Serums sich mit den ihnen entsprechenden Agglutinogenen vollständig — und wenigstens für unsere Methoden — restlos vereinigen.

Es seien nämlich in den Bakterienleibern zwei voneinander verschiedene, agglutinierbare Substanzen A und B, und zwar, wie wir der Einfachheit halber annehmen wollen, in gleicher Menge vorhanden. Diesen mögen die Agglutinine a und b in dem betreffenden, zum Versuche dienenden Immunserum entsprechen. Nun haben die mannigfaltigsten Erfahrungen gelehrt, daß die Fähigkeit der verschiedenen Substanzen, Antikörper zu produzieren, eine sehr verschiedene ist und daß hierbei sehr bedeutende quantitative Unterschiede zu gewärtigen sind, so daß wir also mit Recht annehmen dürfen, daß die Agglutinine a und b sich in unserem Serum in anderen Mengenverhältnissen vorfinden werden als die Agglutinogene in den Typhusbazillen. Wir wollen, um die Unterschiede recht kraß zu machen, annehmen, daß von b zehnmal soviel in dem Typhusserum enthalten sei als von a. Dann ergeben sich aber die folgenden Neutralisationsverhältnisse. Enthält die zum Versuch verwendete Bakterienmenge etwa je 100 Moleküle der Agglutinogene A und B, und setze ich zunächst 100 b in Form des Immunserums hinzu, so werden sich diese 100 Agglutininmoleküle mit den 100 B vereinigen und somit alle Agglutinogene B abgesättigt erscheinen. Nicht so die Agglutinogene A; denn unser Serum enthält auf 100 b nach unserer Voraussetzung nur 10 a, und es müssen somit 100 — 10 = 90 Moleküle A unbesetzt bleiben und imstande sein, weiteres Agglutinin a aufzunehmen. Füge ich daher zu obiger Mischung weiter Immunserum hinzu, so wird folgendes eintreten: von den zugesetzten Aggluti-

ninmolekülen a werden noch 90 gebunden werden können, von den gleichzeitig mit eingeführten Molekülen b jedoch kein einziges mehr, da alle Agglutinogene B bereits besetzt sind; habe ich also etwa 5 a mit dem Serum hinzugebracht, so werden diese vollkommen absorbiert, die dazugehörigen 50 b jedoch freigelassen, und wir haben somit das scheinbar paradoxe Phänomen, daß eine bestimmte Bakterienmenge, die im ganzen 200 Moleküle Agglutinin (nämlich 100 a + 100 b) zu binden vermag, trotzdem von ihr dargebotenen 165 (d. i. 15 a + 150 b) nur 115 (d. i. 15 a + 100 b) Agglutininmoleküle absorbiert und 50 (b) im ungebundenen Zustand zurückläßt. Das ist aber das von EISENBERG und VOLK beobachtete Phänomen.

Koexistenz von unverbundenen Antigenen und Antikörpern.

EISENBERG hat nun in seinen Beiträgen zur Kenntnis der spezifischen Präzipitationsvorgänge mitgeteilt, daß sich in den von ihm untersuchten Fällen stets neben dem Reaktionsprodukt, dem Präzipitum, Überschüsse beider reagierender Substanzen in Lösung vorfinden, welche sich durch neuerlichen Zusatz der einen oder anderen Komponente nachweisen lassen: es ist das ein vollkommenes Analogon der bei der Agglutination gefundenen Bindungsgesetze, und EISENBERG steht demnach auch nicht an, zu ihrer Erklärung das Massenwirkungsgesetz in der oben dargelegten Weise heranzuziehen.

Es hat sich aber merkwürdigerweise herausgestellt, daß andere Arten von Präzipitinen sich in dieser Hinsicht ganz abweichend verhalten. P. TH. MÜLLER hat die Bindungsverhältnisse des Laktoserums näher untersucht und hat gefunden, daß hier eine Zone, innerhalb welcher Kasein und Präzipitin nebeneinander in Lösung wären, entschieden nicht existiert. Zu dem gleichen Resultate kam v. DUNGERN, der mit Präzipitinen arbeitete, die gegen das Blutplasma gewisser Cephalopoden und kurzschwänziger Krebse gerichtet waren. In Lösung bleibende Überschüsse beider reagierender Körper nebeneinander waren in keinem der von ihm untersuchten Fälle zu konstatieren, und beide Substanzen mußten sich also vollkommen quantitativ miteinander vereinigt haben, um in Form des Präzipitates aus ihrer Lösung auszufallen.

v. Dungerns Versuche.

Nur in den Seris von Kaninchen, welche eine große Menge von fremdem Blutplasma auf einmal injiziert erhalten hatten, konnte v. DUNGERN das EISENBERGsche Phänomen beobachten, indem dieselben neben dem neugebildeten Präzipitin eine Zeit lang noch einen Teil der eingeführten präzipitablen Substanz enthielten; diese Sera gaben dann sowohl mit der betreffenden fremdartigen Eiweißlösung als auch mit dem entsprechenden Präzipitinserum einen Niederschlag. Gerade für diese Fälle konnte nun aber v. DUNGERN den Nachweis führen, daß es sich hierbei um eine Mehrheit von Präzipitinen handelte und daß diese Sera gar nicht zwei miteinander reaktionsfähige Substanzen enthielten. Seien nämlich Pa und Pb die beiden Partialpräzipitine, a und b die beiden in dem fremden Blutplasma vorhandenen präzipitablen Substanzen, so konnte v. DUNGERN mit Hilfe von Absorptionsversuchen dartun, daß stets nur Pa und b oder Pb und a gleichzeitig anwesend waren, niemals aber die einander zugehörigen Pa und a oder Pb und b.

Damit ist aber wenigstens für eine Anzahl von Präzipitinen der Nachweis erbracht, daß deren Reaktion mit den entsprechenden Eiweißkörpern vollständig und quantitativ verläuft, und man konnte daher wohl daran denken, daß auch die scheinbar unvollständige Bindung,

die EISENBERG und VOLK bei den Agglutininen beobachtet hatten, in der eben dargelegten Weise durch eine Vielheit der reagierenden Substanzen zu erklären sein könnte. Übrigens ist ja der Gegensatz zwischen den beiden besprochenen Deutungen insofern keineswegs ein prinzipieller, als beide die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes auf den Absorptionsvorgang der Agglutinine voraussetzen, denselben also als chemischen Prozeß auffassen und sich nur durch die verschiedene Bewertung der charakteristischen Gleichgewichtskonstanten k voneinander unterscheiden.

Einwände gegen die chemische Erklärung der Absorption.

Gerade gegen die Richtigkeit dieser Voraussetzung, die in der Absorption des Agglutinins durch die Bakterien einen rein chemischen Vorgang sieht, sind nun aber gewichtige Bedenken laut geworden. Wäre nämlich die Bindung des Agglutinins, wie wir bis jetzt angenommen haben, durch chemische Kräfte bedingt, so wäre notwendigerweise zu erwarten, daß mit steigender Konzentration desselben schließlich eine Sättigung der Bakterien stattfinden würde, derart, daß ein weiterer Agglutininzusatz von keiner Absorption mehr gefolgt wäre. Die absorbierte Agglutininmenge müßte sich demnach mit steigender Serumkonzentration einem Grenzwerte nähern. Von einem solchen Grenzwerte ist aber bei den Versuchen von EISENBERG und VOLK nichts zu erkennen, obwohl die Zahl der mit den Bakterien in Berührung gebrachten Agglutinineinheiten von 2 auf 45000 gesteigert wurde, also ein kolossaler Überschuß an Agglutinin in Verwendung kam.

Verteilungsgesetz.

Es lassen sich nun aber die eigentümlichen Absorptionsverhältnisse der Agglutinine auch noch von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus betrachten, nämlich von dem Gesichtspunkte des Verteilungsgesetzes aus, das wir bereits in einer unserer ersten Vorlesungen kennen gelernt haben. ARRHENIUS hat nämlich darauf hingewiesen, daß die Zahlen von EISENBERG und VOLK die Annahme gestatten, daß das Agglutinin sich zwischen den Bakterienleibern und der Suspensionsflüssigkeit in ähnlicher Weise verteilt, wie etwa Benzoesäure zwischen zwei Lösungsmitteln, zwischen Wasser und Benzol, und hat sogar aus diesen Zahlen eine dementsprechende Formel abgeleitet, die folgendermaßen lautet:

$$\frac{(\text{Konzentration der Agglutinine in den Bakterien})^3}{(\text{Konzentration der Agglutinine in der Flüssigkeit})^2} = \text{Konstant.}$$

Wie genau diese Formel den Beobachtungen entspricht, mag nachstehende kleine Tabelle lehren:

Agglutinationseinheiten zugesetzt	Absorbierte Agglutinine	
	beobachtet	berechnet
2	2	1,98
20	20	19,3
40	40	37,9
200	180	180,3
400	340	347,1
2000	1500	1522
10000	6500	6110
20000	11000	10840

Ganz analoge Berechnungen hat übrigens ARRHENIUS auch bezüglich der hämolytischen Ambozeptoren und ihrer Absorption durch die roten Blutkörperchen angestellt und ist auch hier zu dem gleichen Ergebnis gelangt, wie bei den Agglutininen.

Physikalische Deutung der Agglutininabsorption.

Hiernach hätte man also in der Absorption der Agglutinine durch die Bakterien nicht einen chemischen, sondern einen physikalischen, durch die Löslichkeitsverhältnisse bedingten Vorgang zu sehen, und gerade die große Geschwindigkeit, mit welcher diese Absorption vor sich zu gehen pflegt — sie hat meist schon nach wenigen Minuten ihr Ende erreicht — ist nach ARRHENIUS mit dieser Anschauung in bester Harmonie, während die Aufnahme eines Farbstoffes durch eine pflanzliche oder tierische Faser, mit der BORDET die Agglutininbindung verglichen hat, sehr langsam vor sich geht und bei Zimmertemperatur über zwei Tage in Anspruch nimmt.

Nur die Spezifität der Agglutinationsreaktionen bietet für diese Auffassung gewisse Schwierigkeiten dar, welche ARRHENIUS durch die Annahme zu beheben sucht, daß die Zellmembran z. B. des Typhusbazillus nur für Typhusagglutinin durchgängig sei, andere Agglutinine aber nicht passieren lasse, daß also mit anderen Worten eine spezifische Permeabilität der Membran für die betreffenden Antikörper bestehe.

Agglutininbindung als Absorptionsphänomen.

Die überraschend gute Übereinstimmung, die, wie wir gesehen haben, zwischen den beobachteten Tatsachen und den auf dem Verteilungsgesetze fußenden Berechnungen von ARRHENIUS besteht, darf nun aber durchaus nicht dazu verführen, die Deutung, die der genannte große Physiker den vorliegenden Absorptionsphänomenen zuteil werden ließ, als sicher bewiesen und unumstößlich zu betrachten. Genau die gleiche Formel gilt nämlich — wie BILTZ hervorgehoben hat — auch für einen ganz anderes gearteten physikalischen Vorgang, nämlich für die sogenannte Adsorption, wie sie z. B. beim Schütteln einer Eiweißlösung mit fein gepulverter Kohle beobachtet wird. Viele Forscher stehen denn auch nicht an, die Bindungsreaktionen zwischen Agglutininen und Bakterien als Adsorptionsphänomene zu deuten, die sich ja nicht selten zwischen Stoffen kolloider Natur abzuspielen pflegen.

Diese mathematischen und physikalisch-chemischen Betrachtungen führen somit dazu, einen Unterschied zwischen den in Lösung, also in homogenen Systemen vor sich gehenden Reaktionen der Toxine mit ihren Antigenen und zwischen den in heterogenen Systemen sich abspielenden Absorptionsphänomenen der Agglutinine und hämolytischen Ambozeptoren zu statuieren. Während die erstgenannten Prozesse, wie bereits früher auseinandergesetzt wurde, meist als rein chemische angesehen werden, kämen nach ARRHENIUS u. A. bei der Absorption der Antikörper durch Erythrozyten oder Bakterien physikalische Kräfte in Betracht. — Da es nun aber zweifellos eine große innere Unwahrscheinlichkeit in sich birgt, anzunehmen, daß sich die sonst so nahe miteinander verwandten Antikörper gerade in einem so wesentlichen Punkte, wie in ihren Beziehungen zu den Antigenen, von einander unterscheiden sollten, so haben manche Forscher versucht, auch die Reaktionen zwischen Toxin und Antitoxin als lediglich physikalische, zwischen Kolloiden sich abspielende Adsorptions-

vorgänge zu deuten, ohne freilich für die Tatsache der Spezifität irgend eine plausible Erklärung geben zu können. Demgegenüber sei nun darauf hingewiesen, daß man sich über diese Schwierigkeit vielleicht zweckmäßiger durch die Annahme hinweghelfen kann, daß zwar bei der Aufspeicherung der Agglutinine und Ambozeptoren in den Zellen physikalische Kräfte tätig seien, daß sich daran aber unbedingt chemische Bindungsvorgänge anschließen müssen. Denn nur die Existenz ausgesprochen chemischer Affinitäten wäre geeignet, bei dem heutigen Stande unseres Wissens die Spezifität der Serumreaktionen begreiflich zu machen.

Chemische Deutung der Spezifität.

Damit wäre aber einerseits die Einheitlichkeit der Reaktionen zwischen Antigenen und Antikörpern gewahrt und andererseits doch den Besonderheiten Rechnung getragen, welche durch die Zellenstruktur der Bakterien und roten Blutkörperchen bei ihrer Wechselwirkung mit den entsprechenden Immunsubstanzen bedingt werden.

Wir kommen übrigens auf die hier gestreiften Fragen in einem späteren Kapitel, das den Agglutinations- und Präzipitationsvorgängen gewidmet ist, nochmals zu sprechen.

Literatur.

Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr., 1891.
Kossel, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
Myers, Trans. of the Path. Soc. of London, Vol. LI, 1900.
Stephens und Myers, Journ. of Anat., Vol. XXIII, 1898.
Calmette, Le venin des serpents, Paris 1896.
Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXII, 1896.
Martin und Cherry, Proceed. of the Royal Soc., Vol. LXIII, 1898.
Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1905.
Kyes und Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1903.
Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1899 und 1900.
Hahn und Trommsdorff, Münch. med. Wochenschr., 1900.
Müller, P. Th., Arch. f. Hyg., Bd. XLIV, 1902; Münch. med. Wochenschr. 1902.
Bomstein, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIV, 1898.
Cobett und Kanthack, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIV, 1898.
Eisenberg und Volk, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XL, 1902.
Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. XLVI.
Neisser, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVI, 1904.
Müller, P. Th., Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.
Joos, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIII, 1903.
v. Dungern, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.
Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXI, 1902.
Arrhenius und Madsen, Zeitschr. f. physik. Chemie, Bd. XLVI, 1903.
Arrhenius, Immunochemie, Leipzig. Akadem. Verlagsges., 1907.

XIV. Quantitativer Verlauf der Bindung zwischen Toxin und Antitoxin. II. Ehrlichs Toxinanalyse.

Die mannigfaltigen Kenntnisse, die wir in den vorhergehenden Vorlesungen über Natur und Eigenschaften der Antikörper gesammelt haben, setzen uns nun auch in die Lage, etwas tiefer in die Analyse der Toxine einzudringen. Auch hier, wie auf so manchen anderen Gebieten der Immunitätslehre, verdanken wir Ehrlichs Scharfblick die ersten präzisen Fragestellungen und grundlegenden Aufschlüsse.

Nun beruhen die überaus eingehenden und mühevollen Untersuchungen des genannten Forschers fast durchweg auf einem genauen quantitativen Studium der Neutralisationsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Da aber begreiflicherweise ein solches Studium ohne Festlegung von geeigneten und immer wieder leicht zu rekonstruierenden Maßeinheiten kaum möglich erscheint, so müssen wir zunächst die Methoden der Wertbemessung toxin- und antitoxinhaltiger Flüssigkeiten etwas näher kennen zu lernen suchen, die für den Arzt von um so größerem Interesse sein dürften, als sie ja tagtäglich auch zu praktischen Zwecken, nämlich zur Prüfung und Bewertung der in den Handel kommenden Heilsera, ausgedehnte Anwendung finden.

Wertbemessung von Toxin und Antitoxin.

Wir werden uns hierbei im folgenden fast durchweg auf die Besprechung des Diphtherietoxins und -antitoxins beschränken können, welche weitaus am eingehendsten studiert worden sind und bei welchen die Analyse bis jetzt die meisten theoretisch interessanten und praktisch wichtigen Tatsachen zutage gefördert hat.

Physiologische Gifteinheit.

Als natürliche, physiologische Gifteinheit kann man nun jene in Kubikzentimetern ausgedrückte Toxinmenge betrachten, die eben hinreicht, um ein 250 g schweres Meerschweinchen — das Tier, das fast ausschließlich zur Analyse des Diphtheriegiftes Anwendung findet — im Verlaufe von 4—5 Tagen sicher zu töten. Diese Toxinmenge bezeichnet man als die einfach letale Dosis. Enthält eine Giftbouillon in einem Kubikzentimeter 100 letale Dosen, so nennt v. Behring dieselbe eine Normalgiftlösung und kennzeichnet dieselbe durch die folgende abgekürzte Schreibweise: DTN_1M_{250}, welche bedeutet: Diphtherietoxin, normal, einfach, bezogen auf Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht. Von diesem Normalgift genügen somit 0,01 ccm zur tödlichen Vergiftung der Versuchstiere. Würden von irgend einem anderen Diphtherietoxin hierzu nicht 0,01, sondern etwa nur 0.005 ccm, also die Hälfte, erforderlich sein, wie von dem Normalgift, so würde dieses Toxin als zweifach normales zu bezeichnen sein und DTN_2M_{250} geschrieben werden müssen.

Normalgiftlösung.

Ein Heilserum, von welchem 1,0 ccm imstande ist, einen Kubikzentimeter des besagten Normalgiftes zu neutralisieren, wird als Nor-

malserum bezeichnet und sein Gehalt an Antitoxin beträgt eine Immunitätseinheit oder kurzweg 1 I.-E. im Kubikzentimeter. Normalgift und Normalserum verhalten sich daher zueinander ganz ähnlich wie in der chemischen Maßanalyse Normalsäure und Normallauge, d. h. sie sind so aufeinander eingestellt, daß gleiche Mengen der beiden Lösungen einander äquivalent erscheinen.

Normalserum. Immunitätseinheit.

Nun sind weder die gifthaltigen Bouillonkulturen des Diphtheriebazillus noch die Heilsera, was ihren Wirkungswert betrifft, besonders lange haltbar, sondern nehmen allmählich an Wirksamkeit ziemlich beträchtlich ab, ein Übelstand, der begreiflicherweise bei der rein praktischen Zwecken dienenden Serumprüfung ebenso mißlich ist, wie bei exakten wissenschaftlichen Untersuchungen, da sich infolgedessen ja der als Grundlage dienende Maßstab unter den Händen des Experimentators fortwährend verändert. Ehrlich hat sich daher veranlaßt gesehen, nach einem geeigneten Konservierungsverfahren für diese wirksamen Stoffe zu suchen, das eine möglichst langandauernde und zuverlässige Haltbarkeit derselben gewährleistet.

Konservierung von Toxin und Antitoxin.

Wie Ehrlich betont, sind es nach den Erfahrungen der Chemie besonders folgende Momente, die eine Zerstörung derartiger labiler, leicht zersetzlicher Stoffe bedingen: 1. die Anwesenheit von Wasser, welches hydratisierend wirkt; 2. die Anwesenheit von Sauerstoff, welcher Oxydationsprozesse vermittelt; 3. die Einwirkung von Licht und 4. von Wärme. Die letzteren beiden Schädlichkeiten lassen sich natürlich durch zweckentsprechende Aufbewahrung der betreffenden Stoffe an kühlem Ort und im Dunkeln ohne Schwierigkeit beseitigen. Hingegen bedarf es, wie leicht einzusehen, besonderer Maßnahmen, um auch die beiden erstgenannten Faktoren, Wasser und Sauerstoff, in ihrer schädigenden Wirksamkeit nach Möglichkeit auszuschalten.

Ehrlich ging zu diesem Zwecke von dem trockenen Diphtherieserum aus, wie es auf v. Behrings Veranlassung in den Höchster Werkstätten hergestellt wird. Dieses Trockenserum wird in einen kleinen Apparat gebracht, der aus zwei durch ein Verbindungsstück miteinander kommunizierenden Glasröhrchen besteht, deren eines mit dem Serum, deren anderes mit dem stärksten wasserentziehenden Mittel, mit Phosphorsäureanhydrid, beschickt wird. Hierauf wird die Öffnung des Serumröhrchens abgeschmolzen, dann der Apparat vollkommen luftleer gepumpt und schließlich das ganze System durch Abschmelzen des zweiten, phosphorsäureanhydridhaltigen Röhrchens von der Außenwelt gänzlich abgeschlossen. Binnen wenigen Tagen ist dann die im Trockenserum noch enthaltene geringe Wassermenge von dem Phosphorsäureanhydrid absorbiert, und es befindet sich nun das Serum wasserfrei in einem so gut wie luftleeren Raum, der nur noch äußerste Spuren von Sauerstoff enthalten kann. In diesem Zustand behält es, wie vielfache genaue Untersuchungen gezeigt haben, seine Wirksamkeit so vollkommen bei, daß es fast auf unbegrenzte Zeiten hin gestattet, den einmal willkürlich festgelegten Einheitsmaßstab zu konservieren.

Da andererseits nach dem Obigen die Toxineinheit durch ihre Beziehung zur Immunitätseinheit genügend charakterisiert erscheint, so ist also hiermit gleichzeitig auch der Giftmaßstab in vollkommen einwandfreier und leicht zu rekonstruierender Weise festgelegt.

Soll nun der Wirkungswert irgend eines, etwa für den Handel bestimmten Diphtherieserums ermittelt werden, so bedarf es hierzu zunächst eines Toxins von bekanntem Gehalt, eines sogenannten Test-

Testgift.

giftes, das der Serumprüfung zugrunde gelegt werden soll. Die Auswertung dieses Testgiftes muß also der Serumprüfung vorhergehen, und zwar geschieht sie mit Hilfe des erwähnten trockenen Standardserums, das in einer Mischung von gleichen Teilen 10%iger Kochsalzlösung und Glyzerin aufgelöst wird, derart, daß etwa 4 ccm dieser Lösung gerade eine Immunitätseinheit enthalten. Diese Flüssigkeit wird dann mit möglichst mannigfach abgestuften Giftmengen versetzt und den Versuchstieren unter die Haut gespritzt. Jene in Kubikzentimetern ausgedrückte Quantität der fraglichen Giftbouillon, welche, mit 1 I.-E. gemischt, gerade eben noch imstande erscheint, ein Meerschweinchen von 250 g binnen vier Tagen zu töten, stellt dann die Testgiftdosis dar, d. h. jene Giftdosis, welche zur Serumprüfung benutzt wird.

Verfahren der Serumprüfung.

Die eigentliche Serumprüfung gestaltet sich dann außerordentlich einfach. Je eine Testgiftdosis wird mit 4 ccm der dem angegebenen Werte des Serums entsprechenden Verdünnung vermischt und Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht unter die Haut gespritzt. Ist also z. B. das aus der Fabrik zur Untersuchung kommende Heilserum angeblich ein 100 faches, so werden 4 ccm der Verdünnung 1 : 400, welche gerade eine Immunitätseinheit enthalten müßten, mit der Testgiftdose versetzt. Sterben die injizierten Versuchstiere innerhalb der ersten vier Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke. Gehen die Tiere erst innerhalb des fünften bis sechsten Tages zugrunde, so steht dasselbe knapp an der Grenze des eben noch Zulässigen, und bleiben sie am Leben, so ist dies ein Zeichen, daß das geprüfte Serum mindestens den von der Fabrik angegebenen Wirkungswert besitzt, also nicht zu beanstanden ist.

Nach genau dem gleichen Schema ist nun Ehrlich auch bei seinen Studien über die Neutralisationsverhältnisse der Toxine vorgegangen, nur daß natürlich hier die Titrierung viel sorgfältiger und mit einer bei weitem größeren Anzahl eingeschobener Zwischenstufen ausgeführt werden mußte, als für praktische Zwecke erforderlich erscheint.

Bei diesen Untersuchungen ist Ehrlich zu der Aufstellung zweier charakteristischer Grenzwerte gelangt, denen man begegnet, wenn man eine Immunitätseinheit mit stufenweise ansteigenden Giftmengen versetzt. Der eine dieser Grenzwerte, den Ehrlich als Limes Null (L_0) bezeichnet, stellt jene Giftdose dar, die durch die gewählte Serummenge (1 I.-E.) eben vollständig neutralisiert wird. Der andere Grenzwert hingegen, der Limes Tod ($L_\dagger$), entspricht jener Toxinmenge, bei welcher trotz der Anwesenheit des Antitoxins ein solcher Giftüberschuß zugegen ist, daß der Tod des Versuchstieres eben innerhalb vier Tagen eintritt, so daß also gerade die einfach letale Giftdosis manifest wird. Wie man sieht, fällt der $L_\dagger$-Wert nach dieser Definition vollkommen mit jener Giftmenge zusammen, welche als Testgiftdosis bei der Serumprüfung Anwendung findet.

L_0 und $L_\dagger$-wert.

L_0-Wert, $L_\dagger$-Wert und einfach letale Dosis sind demnach die drei charakteristischen Größen, welche die Wirksamkeit einer Giftbouillon in ganz bestimmter und eindeutiger Weise definieren.

In welcher Beziehung stehen nun diese drei Größen zu einander? Sind sie voneinander unabhängig oder kann man von der einen auf die anderen schließen?

Wir haben bereits hervorgehoben, daß bei längerem Lagern der Giftlösungen eine allmähliche, oft nicht unbeträchtliche Abschwächung

ihrer Wirksamkeit zu beobachten ist, die naturgemäß in einer Zunahme der einfach letalen Dosis zum Ausdruck kommt. So war dieselbe, um nur ein Beispiel zu zitieren, bei einem von Ehrlich genauer untersuchten Gifte unmittelbar nach seiner Gewinnung — d. h. 22 Tage nach der Impfung der Nährbouillon mit Diphtheriebazillen — zu 0,003 ccm gefunden worden; $^3/_4$ Jahr später betrug sie bereits 0,009 ccm, war also auf das Dreifache des ursprünglichen Wertes angestiegen, so daß die Giftigkeit dieser Bouillon auf ein Drittel heruntergegangen war. Damit hatte der Abschwächungsprozeß in diesem Falle sein Ende erreicht, denn nach weiteren $^3/_4$ Jahren zeigte sich die Toxizität dieser Giftbouillon noch vollkommen auf der gleichen Höhe.

Abschwächung der Toxine.

Im Gegensatz zu diesem Ansteigen der einfach letalen Dosis waren nun die anderen beiden charakteristischen Größen dieses Toxins von Anfang an vollkommen gleich und unverändert geblieben, und es betrug speziell die L_0-Dosis auch zu einer Zeit, wo die Toxizität bereits ihren niedersten Stand erreicht hatte, noch immer 0,31 ccm, wie zu Beginn. Da nun aber die L_0-Dosis nach ihrer Definition ein direktes Maß für das Bindungs- oder Neutralisierungsvermögen der Giftbouillon gegenüber dem Antitoxin darstellt, so beweist die eben genannte Tatsache, daß **dieses Bindungsvermögen des Toxins nicht mit seiner Giftigkeit abgenommen hat** und daß daher diese beiden Größen, die durch die einfach letale und durch die L_0-Dosis repräsentiert werden, **bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig sein müssen**. Ehrlich hat dieselbe Beobachtung bei einer großen Zahl von Diphtheriegiften immer wieder zu machen Gelegenheit gehabt, so daß also die Richtigkeit der eben gezogenen Schlußfolgerung keinem Zweifel unterliegen kann.

Gegenseitige Unabhängigkeit von Giftigkeit und Neutralisierungsvermögen.

Man kann übrigens auch noch auf einem anderen Wege zu genau demselben Resultate gelangen. Vergleicht man nämlich die **Anzahl der letalen Dosen, die bei Giften verschiedener Provenienz durch eine Immunitätseinheit** abgesättigt werden, so findet man durchaus nicht immer die zu Beginn dieser Vorlesung angenommene Zahl 100, sondern man beobachtet oft ganz außerordentlich große Differenzen, die durch die beiden Extreme von 15 und 160 letalen Dosen genügend charakterisiert sein dürften.

Auch hieraus wird man wieder den Schluß ableiten müssen, daß Giftigkeit und Bindungsvermögen bei den Toxinen durchaus nicht parallel zu verlaufen brauchen und daß daher **bei gleicher Toxizität zweier Giftlösungen ihre neutralisierende Fähigkeit sehr verschieden sein kann.**

Ist dies aber der Fall, dann leuchtet ein, daß unsere als Standard aufgestellte Immunitätseinheit, die ja gerade dadurch definiert wurde, daß sie 100 tödliche Dosen eines bestimmten Toxins zu neutralisieren vermochte, **nur eine rein willkürlich und zufällig gewählte Größe** darstellt, die eben einem einzigen, Ehrlich damals zur Verfügung stehenden Gifte gegenüber diese Bedingung erfüllt, und die jetzt, dank der geschilderten außerordentlich zuverlässigen Konservierungsmethode des Trockenserums, mit Leichtigkeit immer wieder reproduziert werden kann.

Wie haben wir uns nun diese merkwürdige Unabhängigkeit von Giftwirkung und Bindungsvermögen bei den Toxinen zu erklären?

Wir haben bereits in früheren Vorlesungen ausführlich auseinandergesetzt, daß wir allen Grund zu der Annahme haben, daß die Entgif-

Konstitution der Toxine.

tung des Toxins durch das Antitoxin auf einem chemischen Bindungsvorgange beruht, der mit der Neutralisation einer Säure durch eine Base in Parallele gesetzt werden kann. Da nun eine derartige chemische Einwirkung zweier Stoffe aufeinander ohne die Existenz besonderer aufeinander passender Atomgruppierungen kaum denkbar erscheint, so müssen wir daher, ebenso wie wir dies früher für die Komplemente und Ambozeptoren getan haben, auch für die Toxine und Antitoxine das Bestehen besonderer haptophorer Gruppen voraussetzen, mit welchen sich diese beiden Antagonisten aneinanderlagern und so zu einer inaktiven Verbindung vereinigen.

Haptophore Gruppen des Toxins.

Wenn nun ein bestimmtes Toxin auch nach jahrelanger Aufbewahrung sein Bindungsvermögen noch vollkommen unverändert bewahrt hat und noch genau dieselbe L_0-Dosis aufweist wie unmittelbar nach seiner Gewinnung, so heißt das im Sinne der obigen Auseinandersetzungen nichts anderes, als daß während dieser ganzen Zeit kein Verlust an haptophoren Gruppen eingetreten sein kann, sondern daß dieser wesentliche Bestandteil des Toxinmoleküls gänzlich intakt geblieben sein muß.

Toxophore Gruppen des Toxins.

Hingegen hat, wie wir gesehen haben, die toxische Wirkung der Giftbouillon schon nach 3/4 Jahren eine sehr bedeutende Verminderung erfahren. Somit muß dieselbe notwendigerweise an einen anderen Atomkomplex geknüpft sein, als die antitoxinbindende Fähigkeit des Giftmoleküls, und wir gelangen daher auf Grund dieser Überlegung ganz von selbst zu der Annahme einer zweiten Gruppe, die wir als die Trägerin der Giftwirkung anzusehen haben und mit Ehrlich als die toxophore Gruppe bezeichnen wollen.

Demgemäß hätten wir also an dem Toxinmolekül eine haptophore und eine toxophore Gruppe zu unterscheiden. Nur die letztere ist es offenbar, welche bei dem Lagerungsprozeß der Giftbouillon allmählich zugrunde geht, während die haptophore Gruppe dabei, wie schon früher ausführlich begründet wurde, vollkommen intakt und bindungsfähig bleibt. Diese relativ große Unabhängigkeit der beiden charakteristischen Gruppen des Toxinmoleküls voneinander macht es wohl vollkommen begreiflich, wie es möglich ist, daß ein Gift unter Erhaltung seiner neutralisierenden Eigenschaften in eine ungiftige oder weniger giftige Modifikation übergehen kann, und die spontane Abschwächung des Diphtheriegiftes stellt sich uns demgemäß prinzipiell als ein ganz ähnlicher Vorgang dar, wie wir ihn bei der Inaktivierung der Komplemente des Blutserums anzunehmen gezwungen waren. Auch dort waren wir ja zu der Auffassung gelangt, daß die Annahme einer leicht zerstörbaren zymophoren und einer weit resistenteren haptophoren Gruppe des Komplements den beobachteten Tatsachen am besten Rechnung zu tragen gestattet, und es bilden somit die unwirksamen, ihrer zymophoren Gruppe beraubten Komplementoide ein vollkommenes Analogon zu den in Rede stehenden ungiftigen Toxinderivaten, die Ehrlich deshalb auch durch den ganz ähnlich gebildeten Namen Toxoide gekennzeichnet hat.

Toxoide.

Unsere bisherigen Betrachtungen haben also zu dem tatsächlichen Ergebnis geführt, daß in älteren Diphtheriegiften neben dem eigentlichen Toxin noch unwirksam gewordene Abkömmlinge desselben, die sogenannten Toxoide, enthalten sind.

Nun sind natürlicherweise die Bedingungen für eine Toxoidbildung auch in ganz jungen Kulturen, und zwar wegen der erhöhten

Toxoide in frischen Giftlösungen.

Temperatur, bei welcher dieselben gehalten werden, sogar in gesteigertem Maße gegeben, und es ist daher nicht wunderbar, wenn man bereits bei 3—4 tägigen Giften solche Toxoide hat nachweisen können. Auch diese ganz frischen Giftlösungen enthalten somit nicht reines Toxin, sondern bereits ein Gemisch desselben mit ungiftigen Substanzen, welche jedoch ebenso imstande sind, Antitoxine zu binden, wie das eigentliche Diphtheriegift. Je größer dabei die Menge dieser Toxoide ist, desto geringer muß die Zahl der letalen Dosen sein, welche in L_0, in dem Äquivalent einer Immunitätseinheit, enthalten sind, denn nach allem, was wir bis jetzt über die Bindungsverhältnisse von Toxin und Antitoxin in Erfahrung gebracht haben, müssen wir unbedingt annehmen, daß die L_0-Dosis der verschiedensten Diphtherietoxine stets die gleiche Anzahl von Bindungseinheiten repräsentiert, gleichgültig, ob diese letzteren durch giftige oder durch ungiftige Substanzen bedingt sind. Genau die gleiche Zahl von Bindungseinheiten müssen wir dann natürlich der Antitoxinmenge zuschreiben, die eine Immunitätseinheit darstellt, ganz analog, wie ja auch äquivalente Mengen von Säuren und Basen stets dieselbe Zahl von chemischen Bindungseinheiten enthalten.

Wahrer Neutralisierungswert einer I.-E.

Nun haben wir früher gesehen, daß das Maximum an letalen Dosen, das bis jetzt in der L_0-Dosis eines Diphtheriegiftes beobachtet wurde, 160 betrug, und daraus ergibt sich die notwendige Folgerung, daß diesem durch L_0 bezeichneten Grenzwerte stets mindestens 160 Bindungseinheiten von dem Werte einer einfachen letalen Giftdosis zukommen müssen. Da jedoch, wie oben ausgeführt wurde, auch die jüngsten Diphtheriegifte bereits einen merklichen, nicht zu vernachlässigenden Gehalt an Toxoiden besitzen, so ist klar, daß auch die Zahl 160 nicht die wirkliche Menge der in einer L_0-Dosis enthaltenen Bindungseinheiten angeben kann, sondern offenbar noch zu niedrig gegriffen sein muß. Wie wir noch sehen werden, nimmt Ehrlich dementsprechend 200 als die richtige Zahl an, so daß also 1 I.-E. von einem Reingift, das vollkommen frei von Toxoiden wäre und nur aus Toxinmolekülen bestände, gerade 200 tödliche Dosen neutralisieren müßte.

Beziehungen zwischen L_0 und $L_{\dagger}$.

Sehr interessante Beziehungen ergeben sich nun weiterhin zwischen den beiden charakteristischen Grenzwerten L_0 und $L_{\dagger}$. Ihrer Definition nach unterscheiden sich diese beiden Giftdosen dadurch voneinander, daß beim Vermischen der L_0-Dosis mit 1 I.-E. gerade vollkommene Neutralisation eintritt, während von $L_{\dagger}$ so viel freies Toxin übrigbleibt, daß gerade eine einfach tödliche Wirkung resultiert. In dem Gemisch von 1 I.-E. $+ L_{\dagger}$ scheint somit gerade eine letale Dosis in Freiheit zu sein, und nichts wäre demgemäß plausibler als die Annahme, daß man nur nötig hätte, eine letale Dosis zu dem L_0-Werte hinzuzufügen, um zu dem $L_{\dagger}$-Werte zu gelangen.

Dennoch wäre diese Annahme, wie sich gezeigt hat, absolut unzutreffend.

Wert der Differenz $L_{\dagger}-L_0$.

Ehrlich hat nämlich bei einer großen Zahl von Diphtheriegiften die Differenz $L_{\dagger}-L_0=D$ bestimmt und hat gefunden, daß dieselbe nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, eine, sondern meistens 5 bis 50 letale Dosen betrug. Nur in einem Falle war D hingegen tatsächlich annähernd gleich 1. Um also eine einzige freie letale Dosis zu erhalten, muß man unter Umständen bis zu 50 letale Dosen zu einem vollkommen neutralen Gemische von L_0 und 1 I.-E. hinzu-

fügen, eine Tatsache, die gewiß sehr auffallend ist und für Ehrlich der Ausgangspunkt weiterer eingehender Toxinstudien wurde.

Auf Grund dieser Studien ist Ehrlich nun zu einer sehr einfachen Erklärung für das eben erwähnte, anscheinend so paradoxe Phänomen gelangt, die auf der Annahme besonderer Aviditätsverhältnisse basiert.

Toxone.

Nehmen wir nämlich an, daß in einer Giftbouillon neben dem Toxin noch eine andere ungiftige oder weniger giftige Substanz mit analogen haptophoren Gruppen enthalten sei, welche jedoch zu dem Antitoxin eine geringere Affinität besitzt als das Toxin, so wird ein Giftzusatz zu dem neutralen Gemische von L_0 und I.-E. notwendigerweise die folgende Wirkung haben müssen: zunächst wird das neu hinzugefügte Toxin, kraft seiner größeren Avidität, diesen weniger giftigen Körper, den wir Toxon nennen wollen, aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin verdrängen und sich selbst an seine Stelle setzen, ganz ähnlich wie etwa eine starke Säure imstande ist, Kohlensäure aus ihren Alkalisalzen auszutreiben. Das Resultat davon wird also sein, daß das zugeführte Toxin aus dem Gemisch verschwindet und dafür eine äquivalente Menge des weniger giftigen Toxons in Freiheit setzt. Dieser Vorgang wird sich bei weiterem stufenweisen Giftzusatz so lange wiederholen, bis alles Toxon aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin vertrieben ist. Ist dieser Punkt erreicht, dann steht natürlich dem neu hinzukommenden Toxin kein Antitoxin mehr zur Verfügung, und erst von diesem Augenblicke an beginnt die Giftwirkung manifest zu werden.

Ursprüglich hatte Ehrlich hierbei angenommen, daß es sich um eine wenig avide Modifikation des Toxins, um ein Toxoid handle, das er als Epitoxoid bezeichnete und durch Verlust der toxophoren Gruppe aus dem Toxin hervorgehen ließ. Später neigte sich jedoch Ehrlich der Auffassung zu, daß dieses „Epitoxoid" bereits ein primäres Sekretionsprodukt des Diphtheriebazillus vorstelle, das nur durch eine geringere Giftigkeit und Avidität dem Antitoxin gegenüber von dem eigentlichen Toxin verschieden sei und das er daher, wie bereits gesagt, mit dem Namen Toxon belegte.

Toxonwirkung.

Die Toxone unterscheiden sich übrigens nach Ehrlich auch in qualitativer Hinsicht ganz wesentlich von den Toxinen, indem sie nämlich auch bei Verwendung großer Dosen die Versuchstiere niemals akut töten, sondern erst nach langer Inkubationsdauer, nach 14 Tagen oder noch später, charakteristische Lähmungserscheinungen hervorrufen. Ehrlich ist daher der Ansicht, daß die Toxone zwar in ihrer haptophoren Gruppe mit den Toxinen übereinstimmen, sich aber durch ihre toxophore Gruppe von ihnen unterscheiden.

Die Gegenwart der Toxone in den Diphtheriekulturen erklärt somit, wie wir gesehen haben, in sehr plausibler Weise, woher es kommt, daß die Differenz $D = L_\dagger - L_0$ nicht, wie es bei einem vollkommen reinen Toxin der Fall sein müßte, nur eine einzige letale Dosis beträgt, sondern meist bei weitem größer ist.

Berechnung der Toxoneinheiten.

Hingegen ist leicht einzusehen, daß die gleichzeitige Anwesenheit von Toxoiden, die entweder die gleiche (Syntoxoide) oder sogar noch größere (Prototoxoide) Affinität zu dem Antitoxin besitzen, als das Toxin, nicht imstande ist, vergrößernd auf den Wert von D einzuwirken. Diese Vergrößerung von D über eine letale Dosis hinaus ist daher ausschließlich auf die Toxone zu beziehen und, für den Fall, daß ein Gift

lediglich aus Toxin und Toxon bestehen würde, gäbe sogar D oder richtiger $D - 1$ ein direktes Maß für die Anzahl der in L_0 enthaltenen Toxoneinheiten ab. Denn, um von L_0 zu L_+ überzugehen, brauchten wir nach dem oben Auseinandergesetzten in diesem speziellen Falle nur so viel letale Dosen hinzuzufügen, als Toxonäquivalente zugegen sind, und noch eine letale Dosis mehr, welche eben frei bleiben und die tödliche Wirkung der Mischung $L_+ + 1$ I.-E. hervorrufen soll.

Bedeutet daher t die Zahl dieser in L_0 enthaltenen Toxonäquivalente, so haben wir

$$L_+ = L_0 + t + 1$$
$$t = L_+ - L_0 - 1 = D - 1$$

Berechnung der Toxon- und Toxineinheiten.

Weit komplizierter werden die Verhältnisse natürlich, wenn neben den Toxonen und Toxinen noch Toxoide von gleicher Avidität wie das Toxin zugegen sind. Doch kann man auch in diesem Falle durch eine kleine rechnerische Überlegung die Zahl der Toxonäquivalente ermitteln, welche in einer L_0-Dosis enthalten sind. Sei nämlich A die Zahl der Bindungseinheiten, welche durch 1 I.-E. oder, was dasselbe ist, durch die L_0-Dosis repräsentiert werden — wie wir gesehen haben, ist es nach Ehrlich sehr wahrscheinlich, daß $A = 200$ gesetzt werden muß; sei ferner x die Zahl der Toxoideinheiten, y die der Toxineinheiten und schließlich z die der Toxoneinheiten, welche in der L_0-Dosis eines bestimmten Giftes enthalten sind, so haben wir also

$$L_0 = x + y + z = A \ (= 200) \text{ Bindungseinheiten.}$$

Nun ist y, die Zahl der Toxineinheiten in L_0, leicht experimentell zu bestimmen. Sie sei beispielsweise gleich α letalen Dosen. Ferner sei $D-1$ zu β letalen Dosen ermittelt worden. — Da nun sowohl die Toxoide wie die Toxine zu dem Antitoxin größere Affinität besitzen als die Toxone, so werden also bei weiterem Giftzusatze zu dem neutralen Gemisch von $L_0 + 1$ I.-E. beide Arten von Substanzen imstande sein, das Toxon aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin zu verdrängen und in Freiheit zu setzen.

Für die Verdrängung kommen nun nach obiger Gleichung von A Bindungseinheiten des Gesamtgiftes $x + y$ oder, was dasselbe ist, $A - z$ Bindungseinheiten in Betracht, da dies eben die Zahl der in L_0 enthaltenen Toxin-Toxoidäquivalente darstellt. Würde ich also etwa eine ganze L_0-Dosis, die, wie gesagt, α letale Giftdosen enthält, zu unserem neutralen Gemisch hinzufügen, so würde die darin enthaltene Menge von Toxin und Toxoid imstande sein, $A - z$ Einheiten des Toxons frei zu machen. Würde ich hingegen nur einen beliebigen Bruchteil der L_0-Dosis oder einen Bruchteil der darin enthaltenen letalen Giftdose α, also etwa $\frac{\alpha}{2}$ oder $\frac{\alpha}{3}$ zu dem Gemisch hinzusetzen, so würde die Zahl der verdrängten Toxonäquivalente nur $\frac{A-z}{2}$ oder $\frac{A-z}{3}$ betragen. Setze ich endlich nur $\frac{\alpha}{A-z}$ letale Dosen zu, so wird nur $\frac{A-z}{A-z} = 1$ Toxonäquivalent in Freiheit gesetzt werden. Um daher z-Toxoneinheiten aus ihrer Verbindung mit dem Antitoxin zu verdrängen, muß ich $\frac{\alpha z}{A-z}$ letale Dosen unserer Giftbouillon zu dem neutralen

Gemisch von $L_0 + 1$ I.-E. hinzufügen. Dann bedarf es nur mehr einer einzigen weiteren letalen Dosis, um den $L_\dagger$-Wert zu erreichen.

Folglich wird die gesamte zuzusetzende Toxinmenge, die erforderlich ist, um L_0 in $L_\dagger$ zu verwandeln, $\frac{\alpha z}{A - z} + 1$ letale Dosen betragen müssen oder

$$L_\dagger - L_0 = \frac{\alpha z}{A - z} + 1.$$

Nun ist aber $L_\dagger - L_0 - 1$ oder $D - 1$ früher zu β letalen Dosen bestimmt worden, woraus sich die Beziehung ergibt

$$\beta = \frac{\alpha z}{A - z} \text{ oder, nach z aufgelöst,}$$

$$z = \frac{A \beta}{\alpha + \beta} \left(= \frac{200\ \beta}{\alpha + \beta} \right).$$

Nimmt man also mit Ehrlich A zu 200 Bindungseinheiten an, so kann man auf Grund dieser Formel die Zahl der Toxonäquivalente aus den bekannten Größen α und β berechnen. Da hiermit aus der oben aufgestellten Grundgleichung

$$L_0 = x + y + z = A = 200$$

sowohl y $(= \alpha)$ als z bekannt sind, so läßt sich schließlich durch eine einfache Subtraktion auch noch die Zahl der Toxoideinheiten x ermitteln und damit die Analyse der betreffenden Giftbouillon zu einem gewissen Abschluß bringen.

Mit Hilfe der eben auseinandergesetzten Methoden und Berechnungen hat nun Ehrlich eine große Zahl von Diphtherietoxinen genauer analysiert und ist hierbei zu sehr interessanten und relativ einfachen Ergebnissen über ihre Zusammensetzung gelangt.

Quantitativer Verlauf der Toxoidbildung.

Zunächst hat sich nämlich herausgestellt, daß eine große Zahl, wenn nicht die meisten Gifte, im frischen Zustand in der Tat 100 Toxinäquivalente in einer L_0-Dosis enthalten. Später, wenn bereits in größerem Umfange Toxoidbildung eingetreten ist, ist natürlich die Zahl dieser Toxinäquivalente eine bei weitem geringere, es läßt sich aber auch dann noch für die Mehrzahl der Gifte der Nachweis erbringen, daß auch in ihnen ursprünglich 100 letale Dosen vorhanden waren. Der Zerfall des Toxins und der Übergang desselben in Toxoide erfolgt nämlich entweder nach dem Prinzip der Dreiteilung, derart, daß von drei Toxinmolekülen sich zwei in Toxoide umwandeln oder, nach dem Prinzip der Dichotomie, indem die eine Hälfte des Toxins erhalten bleibt, die andere hingegen in die ungiftige Modifikation übergeführt wird.

Demgemäß steht die Zahl der in L_0 enthaltenen einfach letalen Dosen nach der spontanen Abschwächung des betreffenden Diphtherietoxins stets in einem sehr einfachen numerischen Verhältnis zu der Zahl 100 und beträgt im Falle der trichotomischen Teilung $\frac{100}{3}$, im Falle der dichotomischen Teilung $\frac{100}{2}$, eine Tatsache, die aus der beistehenden kleinen Tabelle sehr deutlich hervorgeht. Wenn man die außerordentlichen Schwierigkeiten bedenkt, welche derartigen experimentellen Arbeiten innewohnen, so wird man die Übereinstimmung der einzelnen

Zahlenwerte, die sich bei den verschiedenen Giften ergeben haben, ganz überraschend groß finden.

Dreiteilung.	
Gift 1	$33 \times 3 = 99$
Gift 2	$32 \times 3 = 96$
Gift 3	$33{,}2 \times 3 = 99$
Gift 4	$33{,}4 \times 3 = 100{,}2$
Gift 8	$35{,}7 \times 3 = 107{,}1$
Mittel:	$33{,}4 \times 3 = 100{,}2$

Zweiteilung.	
Gift 5	$47{,}5 \times 2 = 95{,}0$
Gift 7	$54{,}4 \times 2 = 108{,}8$
Mittel:	$50{,}8 \times 2 = 101{,}6$

„Konstitutionsformel" eines Toxins.

Derartige Beobachtungen waren es nun auch, welche EHRLICH zu der bereits mehrfach erwähnten Annahme bestimmten, daß in einer L_0-Dosis bezw. in einer Immunitätseinheit gerade 200 Bindungsäquivalente enthalten seien. EHRLICH hatte nämlich ein Gift von folgenden Eigenschaften gefunden:

$L_+ = 0{,}25$ ccm $= 100$ letale Dosen Einfach letale Dosis $= 0{,}0025$ ccm
$L_0 = 1{,}125$ „ $= 50$ „ „
$D = 0{,}125$ ccm $= 50$ letale Dosen.

Da also die L_0-Dosis gerade 50 letale Dosen enthielt, so konnte nach den oben wiedergegebenen Erfahrungen kein Zweifel bestehen, daß es sich hierbei offenbar um ein dichotomisch abgeschwächtes Gift handelte, das somit neben den 50 Toxinäquivalenten noch ebensoviel Toxoidäquivalente enthalten mußte. Auch der Differenzwert D, der zu L_0 hinzugefügt werden mußte, um den L_+-Wert zu erreichen, hat somit neben den 50 Toxindosen noch 50 Toxoiddosen beherbergen müssen und repräsentierte daher im ganzen 100 Bindungseinheiten von größerer Avidität als die Toxone. Folglich mußten in diesem Gifte also noch 100 Toxonäquivalente vorhanden sein und die Konstitutionsformel desselben mußte daher lauten: 50 Toxoide + 50 Toxin + 100 Toxon $= L_0 =$ 200 Bindungseinheiten. Durch spätere Untersuchungen, auf die wir jedoch hier nicht näher eingehen können, hat dann EHRLICH die Annahme der 200 Bindungseinheiten noch fester zu stützen vermocht.

Ebenso konnte er für eine Reihe von Giften feststellen, daß auch ihr Toxongehalt zu der Zahl 100 in einfachsten Verhältnissen steht und, ähnlich wie wir dies früher für den Toxoidgehalt gesehen haben, entweder $\frac{200}{2}$, $\frac{200}{4}$, $\frac{200}{8}$ oder aber $\frac{200}{3}$ bezw. $\frac{200}{6}$ Bindungseinheiten betrug.

Methode der partiellen Toxinabsättigung.

War es also EHRLICH bereits auf dem bisher geschilderten Wege gelungen, wichtige Aufschlüsse über die Zusammensetzung des Diphtheriegiftes zu erlangen, so hat doch eine zweite von ihm ausgearbeitete Methode gestattet, die Analyse noch ganz wesentlich zu vertiefen und noch eine Reihe weiterer interessanter Details zu enthüllen.

Wir müssen uns leider hier damit begnügen, nur eben die Grundprinzipien dieses scharfsinnigen EHRLICHschen Verfahrens in Kürze zu skizzieren.

Setzt man zu einer L_0-Dosis irgend eines Diphtheriegiftes eine Immunitätseinheit Antitoxin hinzu, so ist das resultierende Gemisch physiologisch vollkommen neutral. Fügt man jedoch an Stelle einer I.-E. eine etwas geringere Antitoxinmenge, sagen wir $\frac{199}{200}$ I.-E oder $\frac{198}{200}$ I.-E. zur L_0-Dosis

hinzu, so wird die Neutralisation der Giftbouillon keine ganz vollkommene mehr sein, sondern es werden diejenigen Bestandteile derselben, welche die geringste Affinität zu dem Antitoxin besitzen, in Freiheit bleiben müssen. Vermindert man die zugesetzte Antitoxinmenge nun immer mehr und mehr, so wird man schließlich zu einem Punkt gelangen, wo alle Toxone bereits im freien Zustande existieren, während Toxine und Toxoide noch vollkommen neutralisiert sind. Prüft man dieses Gemisch daher im Tierversuch, so wird man zwar deutliche Toxonwirkungen konstatieren können, wie spätes Auftreten von Lähmungserscheinungen, hingegen werden akute Toxinwirkungen, wie Hautnekrosen, Hydrothorax, Ascites, Rötung der Nebennieren usf. noch vollkommen fehlen.

Erst wenn man die zugesetzte Antitoxinmenge noch weiter verringert, werden nun auch Toxin- bezw. Toxoidäquivalente freibleiben müssen, und es leuchtet wohl ein, daß man auf diesem Wege zu einer vollkommen klaren und präzisen Vorstellung über die Zusammensetzung der Giftbouillon und über die relative Avidität ihrer verschiedenen Komponenten gelangen kann. Sehr wesentlich kann man sich hierbei den Überblick über die oft ziemlich verwickelten Versuchsergebnisse erleichtern, wenn man dieselben nach Ehrlichs Vorgang graphisch darstellt und sie zur Konstruktion eines sogenannten **Giftspektrums** benutzt.

Gift-spektrum.

In den beistehenden Figuren 3—12 sind einige solcher Giftspektren reproduziert, an welchen das eben Gesagte noch etwas näher erläutert werden soll.

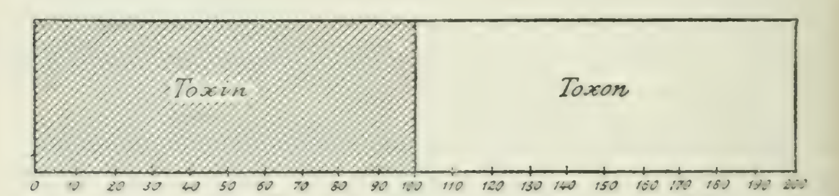


Fig. 3. Frisches Gift: aus gleichen Teilen Toxin und Toxon bestehend.

Interpretation verschiedener Giftspektra.

Betrachten wir Fig. 3, das Spektrum eines frischen Diphtheriegiftes von idealer Zusammensetzung, das in seiner L_0-Dosis 100 Toxin- und 100 Toxonäquivalente enthält. Auf den ersten Blick gestattet dieses Spektrum abzulesen, wie sich die Neutralisationsverhältnisse des betreffenden Giftes bei Zusatz verschiedener Antitoxinmengen zu der L_0-Dosis gestalten müssen. Setzen wir beispielsweise 150 Bindungseinheiten Antitoxin hinzu, so werden nach diesem Spektrum alle Äquivalente Toxine und außerdem noch 50 Toxoneinheiten neutralisiert, die restlichen 50 Toxoneinheiten bleiben frei. Zusatz von 100 Antitoxinäquivalenten, d. i. von $^1/_2$ I.-E. neutralisiert eben alles Toxin und läßt alles Toxon in Freiheit; 50 Antitoxinäquivalente neutralisieren nur 50 Toxineinheiten, der Rest des Toxins und das gesamte Toxon bleibt ungebunden usf.

Etwas komplizierter werden die Verhältnisse bereits, wenn, wie in Fig. 4 angedeutet ist, das von uns betrachtete Diphtheriegift der natürlichen Abschwächung unterliegt und, etwa nach dem Prinzip der Dichotomie, der Toxoidbildung anheimfällt.

Solange sich allerdings die zugesetzte Antitoxinmenge zwischen 100 und 200 Bindungseinheiten bewegt, wird, wie das Spektrum lehrt, die Neutralisation genau den gleichen Verlauf nehmen, wie bei dem frischen Gift: alle Toxoide und Toxine werden hierbei abgesättigt und nur die entsprechenden Toxonmengen werden, je nach der Menge der hinzugefügten Antitoxinäquivalente, freibleiben. Anders, wenn wir mit dem Antitoxinzusatz unter 100 Bindungseinheiten heruntergehen.

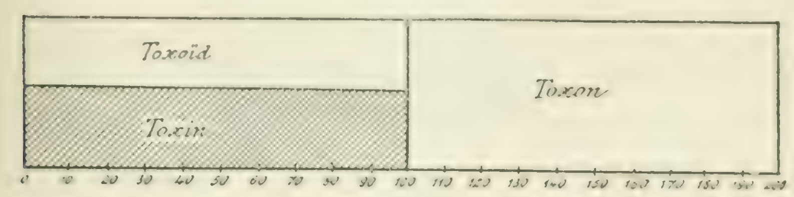


Fig. 4. Dasselbe Gift, gealtert. Toxoidbildung dichotomisch.

Während nämlich in dieser Zone des Spektrums bei dem frischen Gifte jeder zugesetzten Antitoxineinheit eine Toxineinheit entsprach, hat sich dies Verhältnis bei dem gealterten Gift infolge der Toxoidbildung wesentlich geändert. Wie aus dem Spektrum abzulesen ist, bindet hier jedes Antitoxinäquivalent nämlich nur eine halbe Toxineinheit, gleichzeitig aber auch eine halbe Toxoideinheit.

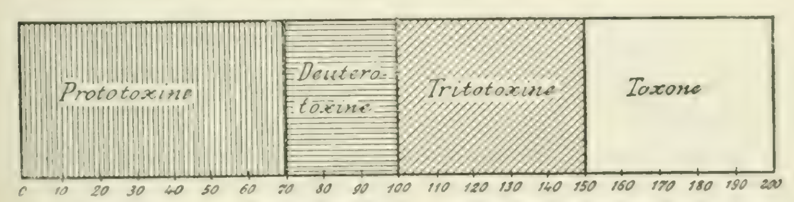


Fig. 5. Dasselbe Gift, gealtert. Toxoidbildung, Modifikation α.

Noch verwickeltere Bindungsverhältnisse kommen schließlich in den Spektren 5, 6 und 7 zum Ausdruck, welche die stufenweise Abschwächung eines komplizierter gebauten Giftes veranschaulichen. Zum besseren Verständnis sei bemerkt, daß Ehrlich auf Grund seiner eingehenden Analysen zu der Überzeugung gekommen ist, daß auch die

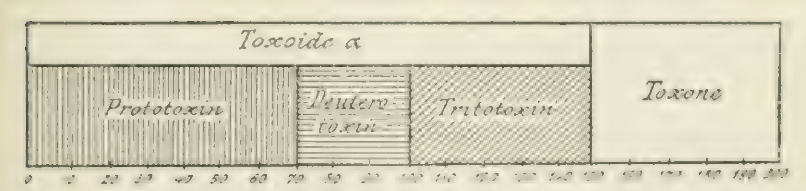


Fig. 6. Frisches Gift, bestehend aus Proto-, Deutero- und Tritotoxin und Toxon.

Toxine einer Giftbouillon nicht immer einheitlicher Natur zu sein brauchen, sondern ein Gemisch von Körpern verschiedener Avidität darstellen, welche er je nach dem Grade derselben als Proto-, Deutero-

und Tritotoxine unterscheidet. Jede dieser verschiedenen Arten von Toxinen besteht dabei selbst wieder aus zwei Modifikationen, einer leicht in Toxoide übergehenden α-Modifikation und einer resistenteren β-Modifikation, die jedoch, wie Fig. 7 lehrt, ebenfalls mit der Zeit wenigstens teilweise in Toxoide umgewandelt werden kann.

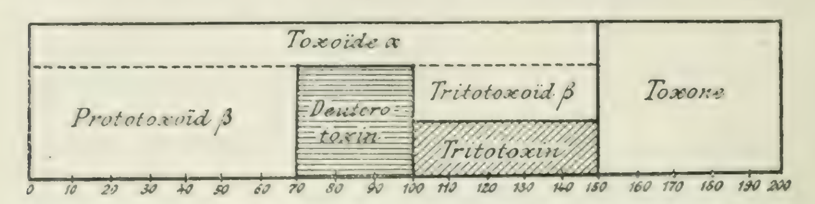


Fig. 7. Weitere Abschwächung desselben Giftes. Toxoidbildung, Modifikation β.

Diese wenigen Andeutungen dürften wohl hinreichen, um die Interpretation obiger Giftspektra zu ermöglichen und um darzutun, wie außerordentlich komplizierte Verhältnisse durch sie in relativ einfacher und übersichtlicher Weise dargestellt werden können. —

Einwände gegen Ehrlichs Toxinanalyse.

Wir können dieses höchst interessante Kapitel nicht verlassen, ohne darauf hingewiesen zu haben, daß in der jüngsten Zeit von maßgebender Seite gewisse Einwendungen gegen diese Deutung erhoben worden sind, die Ehrlich seinen ausgedehnten toxinanalytischen Experimenten hat zuteil werden lassen. Bereits in einer früheren Vorlesung, bei Besprechung der quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Antigenen und Antikörpern, haben wir Gelegenheit genommen, hervorzuheben, daß manche der beobachteten Tatsachen einer mehrfachen Erklärung zugänglich erscheinen.

Entweder kann man nämlich in solchen Fällen annehmen, daß die Affinität zwischen Antigenen und Antikörpern eine so große ist, daß eine vollkommene und für unsere Untersuchungsmethoden restlose Vereinigung derselben erfolgt — dann muß man eben zur Erklärung der in Rede stehenden Tatsachen eine Vielheit von Antigenen supponieren, wie dies z. B. v. Dungern für gewisse präzipitable Substanzen, Ehrlich für die giftigen und ungiftigen Bestandteile der Diphtheriebouillon getan hat. Oder aber man kann die Affinität zwischen Antigenen und Antikörpern als eine relativ geringe betrachten, in welchem Falle dann die Vereinigung derselben nur sehr unvollständig erfolgen würde, derart, daß neben dem Reaktionsprodukt stets noch mehr oder minder erhebliche Mengen der beiden regierenden Stoffe im freien Zustande vorhanden wären. Das quantitative Verhältnis zwischen diesen drei koexistierenden Substanzen, den Antigenen, Antikörpern und der inaktiven Verbindung beider, würde in diesem Falle durch das Guldberg-Waagesche Gesetz der Massenwirkung geregelt erscheinen.

Analyse des Tetanustoxins vom Standpunkt des Massenwirkungsgesetzes.

Von diesem Gesichtspunkt aus haben nun Arrhenius, der bekannte physikalische Chemiker, und Madsen, ein ehemaliger Schüler Ehrlichs, die Bindungsverhältnisse zwischen dem Tetanolysin und seinem Antitoxin eingehend studiert und sind auf Grund ihrer Untersuchungen zu folgender Auffassung dieses Neutralisierungsvorganges gelangt.

Toxin und Antitoxin verhalten sich bei ihrer Mischung ganz ähnlich, wie etwa Ammoniak bei seiner Neutralisation durch eine schwache

Säure, z. B. durch Borsäure. Die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin verläuft dabei derart, daß eine Molekel des Toxins mit einer Antitoxinmolekel zu zwei Molekeln der neutralen Verbindung zusammenzutreten scheint und daß der dementsprechenden Formulierung des Massenwirkungsgesetzes:

$$\frac{\text{Freies Toxin} \times \text{Freies Antitoxin}}{(\text{Neutrale Verbindung})^2} = K = 0{,}115$$

mit ganz überraschender Genauigkeit entsprochen wird. Wie gut Beobachtung und Berechnung übereinstimmen, zeigt folgende Tabelle, welche die Toxizität einer bestimmten Tetanolysinmenge nach Zusatz verschiedener Antitoxinquantitäten wiedergibt.

Kubikzentimeter Antitoxin	Toxizität beobachtet	berechnet
0	100	100
0,05	82	82
0,1	70	66
0,15	52	52
0,2	36	38
0,3	22	23
0,4	14,2	13,9
0,5	10,1	10,4
0,7	6,1	6,3
1,0	4,0	4,0
1.3	2,7	2,9
1,6	2,0	2,5
2,0	1,8	1,9

Vergleich mit Borsäure und Ammoniak.

Die eben zum Vergleich herangezogene Parallele mit der Neutralisation von Ammoniak durch Borsäure hat nun eine tiefergehende Bedeutung, als man vielleicht auf den ersten Blick hin anzunehmen geneigt sein könnte. Wie viele andere anorganische Substanzen ist nämlich Ammoniak imstande, das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen zum Austritt zu bringen, also hämolytisch zu wirken, und diese Fähigkeit wird durch die Neutralisation mit Borsäure aufgehoben. Das Ammoniak entspricht somit vollkommen einem Toxine, die Borsäure dem Antitoxin, und Arrhenius und Madsen haben daher die Neutralisation der hämolytischen Wirkung des Ammoniaks durch diese schwache Säure in genau der gleichen Weise quantitativ verfolgt, wie die Bindungsverhältnisse zwischen Tetanolysin und Antitoxin. Das Ergebnis war eine vollkommene Übereinstimmung beider Prozesse bis in das kleinste Detail, und der einzige Unterschied, der zwischen dem Verlauf der Reaktion in den beiden Fällen aufgefunden werden konnte, betraf den Wert der Reaktionskonstante K, der für Ammoniak und Borsäure 1,02, für das Tetanolysin hingegen 0,115 betrug.

Absättigungskurve.

Die beiden genannten Forscher bedienten sich zur graphischen Darstellung ihrer Versuchsergebnisse eines etwas anderen Verfahrens als Ehrlich. Beistehende Figur veranschaulicht die Neutralisationsverhältnisse von Borsäure und Ammoniak. Die Abszisse gibt hierbei die Anzahl der Säureäquivalente an, welche zu einem Äquivalent Ammoniak behufs Neutralisation der hämolytischen Wirkung hinzugefügt werden, die Ordinaten hingegen repräsentieren (in zehnfach vergrößertem Maßstabe) die entsprechenden hierbei frei bleibenden, also noch hämolytisch wirksamen Ammoniakmengen.

Die gerade Linie, welche die hierdurch entstehende Kurve in ihrem Anfangspunkt tangiert, stellt die Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base, also etwa von Salzsäure durch Ammoniak dar, wobei die Vereinigung zwischen den beiden Komponenten praktisch genommen eine vollständige ist, proportional der zugesetzten Säuremenge erfolgt und daher beendet erscheint, wenn die letztere den Wert von einem Äquivalent erreicht hat.

Hingegen bleiben bei der Neutralisation durch Borsäure selbst dann noch relativ große Ammoniakmengen im freien Zustand übrig, wenn die zugesetzte Säuremenge ein hohes Vielfaches der vorhandenen gesamten Ammoniakmenge beträgt.

Dabei zeigt nun eine genauere Betrachtung dieser Kurve, daß der neutralisierende Wert eines Säureäquivalentes gegen das Ende der Kurve zu immer mehr und mehr abnimmt. Während z. B. das erste Borsäureäquivalent **50 %** des vorhandenen Ammoniaks absättigt, neutralisiert das zweite nur mehr 66,7—50 = **16,7 %**, das dritte 75—66,7 = **8,3 %**, das vierte 80—75 = **5 %**, was natürlich nur ein anderer Ausdruck für die Tatsache ist, daß sich diese Kurve mit wachsender Abszisse immer mehr und mehr abflacht.

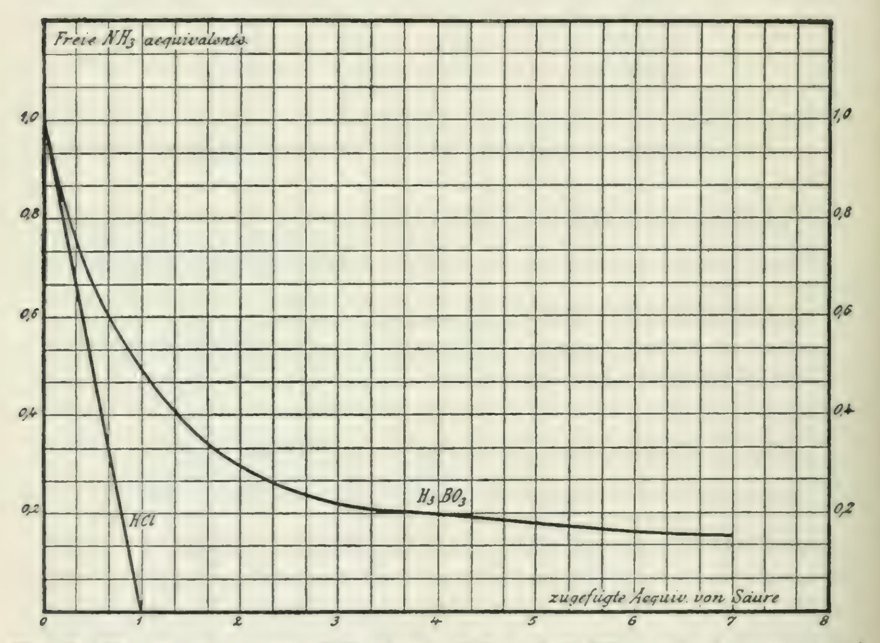


Fig. 8. Neutralisation von NH_3 durch HCl und H_3BO_3 nach Arrhenius und Madsen.

„Toxinspektrum“ des Ammoniaks.

Würde man nun, so meinen Arrhenius und Madsen, für die Analyse des Ammoniaks als Hämolysin die Ehrlichsche Darstellungsweise gewählt haben und das Toxinspektrum des Ammoniaks konstruiert haben, so würde man also annehmen müssen, daß die erste, durch ein Borsäureäquivalent neutralisierte Giftmenge dreimal so toxisch wäre wie die zweite, diese wieder doppelt so toxisch als der dritte Betrag usf. Mit anderen Worten, man würde zu der paradoxen Annahme gelangen, daß Ammoniak kein einfacher Körper sei, sondern

ein Gemisch aus mehreren, verschieden giftigen Bestandteilen, deren Toxizitäten in den einfachen Verhältnissen von 30 : 10 : 5 : 3 = (50 : 16,7 : 8,3 : 5) zu einander stehen müßten. Dabei würde das Toxin mit der größten chemischen Affinität zuerst durch die Borsäure neutralisiert werden, also ein Prototoxin darstellen, dem dann ein Deuterotoxin und Tritotoxin usw. folgen würde, bis zum Schluß die Körper schwächster Avidität, die Toxone, übrigbleiben, ein paradoxes Resultat, durch das die EHRLICHsche Betrachtungsweise ad absurdum geführt wäre.

Anwendungen auf das Diphtheriegift.

Auf Grund dieser Überlegungen und einer rechnerischen Bearbeitung des vorliegenden Materials nehmen daher die beiden Forscher an, daß es sich wohl auch bei den von EHRLICH untersuchten Diphtheriegiften um ähnliche Verhältnisse gehandelt haben dürfte, wie bei der Neutralisation von Ammoniak und Borsäure oder von Tetanolysin und Antitoxin, und daß daher die komplizierten Befunde EHRLICHS nicht der Ausdruck einer Vielheit von Giften und Giftmodifikationen sei, sondern lediglich die natürliche Folge davon, daß Toxin und Antitoxin nur mit schwachen Affinitäten aufeinander reagieren, wobei das klare Neutralisationsbild noch durch die relativ leichte Zersetzlichkeit des Diphtheriegiftes getrübt werde. Einen analogen Nachweis haben dann MADSEN und WALBUM für die Neutralisierungsverhältnisse des Rizins durch Antirizin zu erbringen gesucht. Daß diese ganze Betrachtungsweise von ARRHENIUS eine beträchtliche Vereinfachung unserer Anschauungen über den Bau der Toxine bedeuten würde und speziell die komplizierten Annahmen EHRLICHS über die Toxoide und Toxone entbehrlich machen würde, liegt auf der Hand.

Ehrlichs Abwehr gegen Arrhenius.

EHRLICH hat nun zu dieser Auffassung von ARRHENIUS und MADSEN Stellung genommen. Bezüglich des Tetanolysins gibt EHRLICH ohne weiteres zu, daß es nur schwache Affinität zu dem Antitoxin besitzt. Hat er doch selbst bereits vor vielen Jahren durch einen schönen Versuch zeigen können, wie gering das Vereinigungsbestreben zwischen Tetanustoxin und -antitoxin ist, indem er feststellte, daß bei einem wenig konzentrierten Serumgiftgemisch die Wirkung des Serums 40 mal so groß sein kann, wenn man es zwei Stunden stehen läßt, als wenn man es sofort nach der Mischung zur Injektion der Versuchstiere benutzt. Für das Tetanolysin scheinen also dieBetrachtungen von ARRHENIUS und MADSEN zutreffend zu sein, wenn immerhin auch hervorgehoben werden muß, daß deren Annahme, sie hätten in dem von ihnen verwendeten Toxin ein reines unzersetztes Gift in Händen gehabt, als durchaus unsicher bezeichnet werden muß, da gerade das Tetanusgift außerordentlich viel labiler ist als das Diphtheriegift und schon nach mehrstündigem Stehen seiner wässerigen Lösung vollkommen unwirksam werden kann.

Ganz anders liegen hingegen die Verhältnisse nach EHRLICH bei dem Diphtheriegift. Hier ist die Affinität zu dem Antitoxin eine bei weitem höhere, derart, daß die in der Prüfungstechnik vorgeschriebene Bindungsdauer von 15 Minuten sicher schon überflüssig lang ist. In einem speziellen, besonders günstig und einfach liegenden Falle hat dann EHRLICH zeigen können, daß die Absättigung des Diphtheriegiftes durch das Antitoxin genau in gleicher Weise erfolgte, wie die einer starken Säure durch eine starke Base, so daß also der Verlauf der Neutralisation, nach ARRHENIUS und MADSEN kurvenmäßig aufgetragen, durch eine gerade Linie und nicht

durch eine Bogenlinie dargestellt wurde. Dasselbe gilt nach Untersuchungen von Kyes auch für das Schlangengift und sein Antitoxin.

Ebensowenig wie man somit die Ergebnisse der Neutralisation von Borsäure und Ammoniak auf jede beliebige Kombination von Säure und Base übertragen kann, ebensowenig kann man nach Ehrlich die am Tetanolysin gewonnenen Erfahrungen insgemein auf die gesamte Toxinlehre beziehen. Man wird eben Toxine, welche mit schwachen Affinitäten zu ihrem Antitoxin ausgestattet erscheinen, von den avideren Giften unterscheiden müssen und wird damit zugeben müssen, daß der Neutralisationsverlauf in verschiedenen Fällen einen ganz verschiedenen Typus aufweisen kann.

Für das Diphtheriegift hält also Ehrlich nach wie vor an der Richtigkeit seiner im Verlauf dieser Vorlesung ausführlich dargelegten Anschauungen fest.

Bedenken gegen die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes.

Übrigens muß hier hervorgehoben werden, daß gegen die Auffassung von Arrhenius und Madsen auch andere schwere Bedenken theoretischer Natur erhoben worden sind, welche die Anwendbarkeit des Guldberg-Waageschen Gesetzes auf den vorliegenden speziellen Fall von vornherein fraglich erscheinen lassen. Es hat nämlich das Massenwirkungsgesetz anerkanntermaßen nur da Gültigkeit, wo es sich um reversible Reaktionen handelt, also um Reaktionen, welche unter gegebenen Verhältnissen ebensogut in dem einen wie in dem entgegengesetzten Sinne verlaufen können. So haben z. B. bei der Esterbildung Alkohol und Säure einerseits das Bestreben, sich miteinander zu dem Ester zu vereinigen, andererseits aber hat der entstandene Ester wieder die Neigung, in seine beiden Komponenten zu zerfallen, so daß sich schließlich ein Gleichgewichtszustand herstellt, bei welchem in der Zeiteinheit ebensoviel Ester neugebildet wird, als gespalten wird. Nernst, der bekannte Physiker und physikalische Chemiker, hat nun hervorgehoben, daß es bei der labilen Natur der Toxine und Antitoxine von vornherein wenig wahrscheinlich sei, daß dieselben reversibel miteinander reagieren, zumal reversible Reaktionen zwischen Kolloiden in homogener Lösung noch niemals beobachtet wurden, und es doch zum mindesten als sehr zweifelhaft bezeichnet werden müsse, ob man die genannten Stoffe den Kristalloiden zurechnen dürfe, ein Einwand, den allerdings Arrhenius mit Rücksicht auf die von ihm nachgewiesene Diffusionsfähigkeit der Toxine und Antitoxine zurückgewiesen hat.

Reversibilität der Reaktion von Toxin und Antitoxin.

In der Tat haben nun aber Danysz, v. Dungern und Sachs eine Reihe von Beobachtungen gemacht, die mit der Reversibilität der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin unvereinbar zu sein scheinen. Wir wollen in Kürze auseinandersetzen, worum es sich hierbei handelt.

Reversible Reaktionen erreichen nämlich, bei Verwendung gleicher Mengen der reagierenden Substanzen, stets denselben Gleichgewichtszustand, einerlei, ob man dabei den chemischen Prozeß in der einen oder der anderen Richtung ablaufen läßt, ob man von den reagierenden Komponenten oder von dem Endprodukt der Reaktion ausgeht. Mischt man z. B., um wieder auf den bereits erwähnten Fall der Esterbildung zurückzukommen, ein Grammolekül Alkohol und Essigsäure, welche nach der Formel

$$C_2H_5-OH + CH_3-COOH \rightleftarrows C_2H_5-COO-CH_3 + H_2O$$

aufeinander einwirken, so erhält man dasselbe Endresultat, wie wenn

man ein Grammolekül Äthylazetat mit einem Grammolekül Wasser zusammenbringt, nämlich ein Gemisch von folgender Zusammensetzung: $\frac{1}{3}$ Mol. Alkohol + $\frac{1}{3}$ Mol. Essigsäure + $\frac{2}{3}$ Mol. Ester + $\frac{2}{3}$ Mol. Wasser. Ebenso ist es natürlich für den schließlich erreichten Gleichgewichtszustand vollkommen irrelevant, ob man die eine der beiden reagierenden Substanzen auf einmal oder fraktionenweise, nach und nach mit den anderen zusammenbringt.

Kann man nun andererseits bei einer bestimmten Reaktion nachweisen, daß sie dieses für die reversiblen chemischen Prozesse charakteristische und gesetzmäßige Verhalten nicht zeigt, so wird man sie logischerweise auch nicht für eine reversible Reaktion erklären dürfen und wird daher auch das Massenwirkungsgesetz — wenigstens in seiner gewöhnlichen Form — nicht auf sie anwenden können.

Diesen wichtigen Nachweis haben nun in der Tat die früher genannten Forscher für eine ganze Reihe von Toxinen, nämlich für das Diphtherie- und Tetanustoxin, für das Staphylolysin, Arachnolysin und für das Labferment erbringen können. Der fundamentale Versuch, auf den dieser Nachweis beruht, ist der folgende.

Danyszsches Phänomen.

Fügt man zu einer gegebenen Antitoxinmenge das betreffende Toxin nicht, wie gewöhnlich, auf einmal, sondern in mehreren Fraktionen zu, so kann man beobachten, daß man auf diese Weise eine erheblich giftigere Flüssigkeit erhält, als bei sofortigem Zusatz der gesamten Toxinmenge. Ja, wählt man die Quantität des Giftes so groß, daß sie bei sofortiger Mischung mit dem Gegengift eben vollkommen neutralisiert wird, so resultiert bei fraktioniertem Zusatz ein stark giftiges Gemisch (Danyszsches Phänomen).

Ein Beispiel mag diese ebenso wichtige wie interessante Tatsache näher erläutern. Sachs stellte aus einem höchst wirksamen Kreuzspinnengift, dessen komplett lösende Dosis für 1 ccm 5%iger Kaninchenblutaufschwemmung 0,00015 ccm betrug, und seinem spezifischen Immunserum folgende beiden Gemische her: Das Gemisch

a) enthielt 0,444 Serum + 0,03 Arachnolysin, auf 4,3 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt; nach 20 Stunden wurden hierzu noch weitere 0,07 ccm Arachnolysin + 0,63 ccm Kochsalzlösung hinzugefügt, so daß also die gesamte Giftmenge nunmehr 0,1 ccm, das Volumen der Flüssigkeit 5 ccm betrug. Bei Probe

b) dagegen wurde zur Zeit des zweiten Giftzusatzes in a) sofort 0,1 ccm Arachnolysin mit 0,444 ccm Serum gemischt und mit Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.

Beide Flüssigkeiten enthielten also genau gleichviel Toxin und Antitoxin. Während nun aber von dem Gemisch a), bei dem der Giftzusatz in zwei Fraktionen geschehen war, 0,05 ccm genügten, um vollkommene Hämolyse zu erzielen, war dazu von b) selbst die 20fache Menge, nämlich 1 ccm, noch nicht hinreichend, wenn dieselbe auch eine mäßige Lösung der Blutkörperchen verursachte.

Ehrlichs Erklärung des Danyszschen Phänomens.

Nach unseren früheren Auseinandersetzungen dürfte es wohl klar sein, daß ein solches Verhalten mit der strengen Reversibilität der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin nicht vereinbar ist. Hingegen erklärt sich dasselbe, wenn man mit Ehrlich die Existenz von wenig

aviden Toxonen bezw. Toxoiden in den Giftlösungen annimmt, deren Verbindung mit dem Antitoxin beim längeren Stehen eine derartige Verfestigung erfährt, daß sie auch durch Zusatz des avideren Toxins nicht mehr gespalten werden kann. Nehmen wir z. B. der Einfachheit halber an, das betreffende Gesamttoxin bestehe zu gleichen Teilen aus dem (aviden) Toxin und dem (weniger aviden) Toxon, und setzen wir von diesem Gifte so viel zu einer gegebenen Antitoxinmenge zu, daß das Toxin eben noch vollkommen neutralisiert wird, das Toxon dagegen freibleibt, so wird das Gemisch nicht mehr akut tödlich wirken. Setzen wir dagegen zunächst nur die Hälfte des Gesamtgiftes zu dem Antitoxin, so wird dieses sowohl mit dem Toxin als mit dem Toxon in Verbindung treten. Würde man nun sofort neues Toxin zu dem Gemisch hinzufügen, so würde dieses kraft seiner größeren Avidität zu dem Antitoxin sofort die Verbindung mit dem Toxon sprengen und dasselbe in Freiheit setzen, um selbst mit dem Antitoxin in Reaktion zu treten. Setzt man jedoch die zweite Hälfte des Giftes erst nach Verstreichen eines längeren Zeitraums hinzu, während welches die erwähnte sekundäre Verfestigung der Verbindung von Toxon und Antitoxin eingetreten ist und somit die Reversibilität aufgehoben wurde, so findet das neu hinzugekommene Toxin kein disponibles Antitoxin mehr vor, und das Gemisch bleibt infolgedessen giftig. — Arrhenius allerdings sieht in dem Danyszschen Phänomen bezw. in der nachträglich eintretenden Verfestigung der Verbindung zwischen den reagierenden Substanzen nur eine durch langsam vor sich gehende Zersetzungen der Giftlösung bedingte sekundäre Erscheinung, welche die Sachlage zwar kompliziere, aber die Anwendbarkeit der Gesetze vom chemischen Gleichgewicht nicht beeinträchtige. Vorbedingung für die Berechnung sei dabei nur, daß die Zersetzung des Giftes so langsam vor sich gehe, daß die dadurch veranlaßte Störung der Regelmäßigkeiten, die aus der Gleichgewichtsformel hervorgehen, nicht in nennenswertem Grade zu verunstalten vermag. Ja, Arrhenius führt sogar ein Beispiel aus der organischen Chemie an, nämlich das Verhalten der Monochloressigsäure gegen Natronlauge, welches große Analogien mit dem Danyszschen Phänomen erkennen läßt und weist schließlich die früher dargelegten Einwände gegen seine Anschauungen und Berechnungen in seinem Buche „Immunochemie“ mit folgenden Worten zurück: „Die Verkündung allgemeiner Sentenzen, wie: daß die untersuchten Substanzen Kolloide sind und daher den für andere Substanzen gefundenen allgemeinen Gesetzen nicht unterworfen sein könnten, oder daß die in der Biochemie untersuchten Reaktionen so außerordentlich kompliziert sind, daß man sich unmöglich vorstellen kann, daß sie allgemeinen, so einfachen Gesetzen gehorchen, oder daß zu viele verschiedene Substanzen zugleich anwesend sind, um überhaupt eine Regelmäßigkeit erwarten zu lassen; solche allgemeine Aussprüche haben gegenüber dem eindeutigen Resultate der quantitativen Untersuchung keine Bedeutung.“

Deutung von Arrhenius.

Kritik der Berechnungen von Arrhenius.

Freilich sind — dies darf nicht verschwiegen werden — andere Forscher über den Wert der Arrheniusschen Berechnungen und ihrer Deutung wesentlich anderer Meinung. Daß die Übereinstimmung der Beobachtung mit einer bestimmten mathematischen Formel nichts Sicheres über die Natur des beobachteten Vorganges auszusagen gestattet, haben wir bereits in dem vorhergehenden Kapitel bemerkt. Ja, Michaelis steht nicht an, am Schlusse einer

eingehenden Kritik der Arrheniusschen Berechnungen seine Meinung in folgenden Worten zusammenzufassen: „Die gute Übereinstimmung der gefundenen und berechneten Werte zeigt nach meiner Meinung nur, daß man bei einer genügenden Anzahl von willkürlichen Konstanten auch aus einer unzutreffenden Annahme heraus zu empirisch richtigen Reaktionsgleichungen gelangen kann", und an einer anderen, die Agglutinine betreffenden Stelle: „Unter diesen Bedingungen scheint allerdings der innere Wert der von Arrhenius gefundenen Zahlengesetzmäßigkeiten gleich Null, und es bleibt nichts als eine grobe empirische Gesetzmäßigkeit, über deren Genauigkeit bei der Roheit der quantitativen Methoden ein Urteil nicht möglich ist."

Auf die verschiedenen Gründe, welche zu diesem Urteil geführt haben, können wir uns hier nicht näher einlassen. Nur einer derselben, der wichtigste, mag in aller Kürze gestreift werden. Die Grundvoraussetzung aller Berechnungen von Arrhenius, welche die Anwendung der erwähnten mathematischen Formeln erst möglich macht, ist die Einheitlichkeit der miteinander reagierenden Substanzen. Eben um sich dieser Voraussetzung bedienen zu können, hatte ja, wie wir gesehen haben, Arrhenius die Anschauungen Ehrlichs über die komplizierte Zusammensetzung der Toxine und über die Existenz von Toxoiden und Toxonen so heftig bekämpft. Natürlich mußte dabei diese Einheitlichkeit im Sinne von Arrhenius nicht nur für die Antigene, Toxine u. dgl., sondern ebenso auch für die Antikörper gefordert werden, wenn die Berechnungen gültig bleiben sollten. Wie P. Th. Müller nun aber gezeigt hat, ist diese Voraussetzung unzweifelhaft eine irrige. Durch besonders angeordnete Absorptionsversuche, bei denen agglutinierende und hämolytische Antisera mehrmals hintereinander mit immer neuen Mengen von Bazillen bezw. Blutkörperchen in Berührung gebracht wurden, konnte nämlich sichergestellt werden, daß in diesen Seren Antikörper von höchst verschiedener Avidität nebeneinander vorhanden sind und daß daher bei der ersten Absorption nur die avidesten Fraktionen derselben aus der Flüssigkeit entfernt werden, während Antikörper von weit geringerer Affinität darin zurückbleiben. Einen zahlenmäßigen Ausdruck für diese Tatsache bieten auch hier wieder die schon früher benutzten Absorptionsquotienten, die ja ein gewisses Maß für die Avidität abgeben, mit welcher die Absorption der Antikörper durch die Antigene stattfindet. Diese Quotienten hatten z. B. bei einem der zahlreichen Versuche folgende Werte ergeben:

1.	Absorption	0,62
2.	„	0,08
3.	„	0,05
4.	„	0,03

Wie man sieht, ist das sprungweise Absinken derselben nach der ersten Absorption ein außerordentlich auffälliges und nur durch die erwähnten Aviditätsdifferenzen zu erklären, so daß also von einer Einheitlichkeit der Antikörper keine Rede mehr sein kann. Damit ist aber in der Tat diese Grundlage der Arrheniusschen Berechnungen erschüttert.

Literatur.

Ehrlich, Wertbemessung des Diphtherieheilserums, Klin. Jahrb., 1897, Bd. VI; Fischer, Jena 1897.
Ders., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung, Fortschr. d. Med., 1897, Bd. XV; Deutsche med. Wochenschr., 1898, Bd. XXIV, Nr. 38; Berlin. klin. Wochenschrift, 1903, Nr. 35—37; Münchn. med. Wochenschr., 1903, Nr. 33 u. 34.
Arrhenius und Madsen, Zeitschrift f. physik. Chemie, 1903, Bd. XLVI, Heft 1.
Madsen und Walbum, Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. XXXVI.
Arrhenius, Immunochemie. Leipzig, Akadem. Verlagsges., 1907.
Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie usw., Fischer, Jena 1902.
Oppenheimer in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen: Die Bakteriengifte.
v. Dungern, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Danysz, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902.
Nernst, Zeitschr. f. Elektrochem., 1904.
Sachs, Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. XXXVII.
Müller, P. Th., Arch. f. Hyg., 1908.
Michaelis, Physik. Chemie der Kolloide, in „Physik. Chemie u. Medizin“ von v. Korányi und Richter, Leipzig 1908.

XV. Lysine und Antilysine.

Nach unseren eingehenden Studien über die Toxine und ihre Beziehungen zu den Antitoxinen müssen wir uns jetzt der näheren Betrachtung zweier anderer Arten von Antikörpern zuwenden, die von ganz hervorragender Bedeutung für die Immunitätslehre geworden sind: der Betrachtung der Immunhämolysine und -bakteriolysine.

Komplexer Bau der Lysine.

Wir haben bereits bei Besprechung der analogen Wirkungen normaler Blutsera darauf hingewiesen, daß die dort beobachtete Beteiligung zweier durch ihre Resistenz gegen höhere Wärmegrade voneinander verschiedener Komponenten auch für die immunisatorisch erzeugten Lysine ihre Gültigkeit besitzt, und in der Tat ist der komplexe Bau dieser wirksamen Substanzen ja gerade zuerst an den Immunseris erkannt worden, während der gleiche Nachweis für die Normalsera wegen seiner weit größeren technischen Schwierigkeit erst viel später gelungen ist. Daß das PFEIFFERsche Phänomen der Bakterienauflösung durch Immunserum in der ersten Zeit nur im Tierkörper, in der Bauchhöhle des Meerschweinchens beobachtet werden konnte, haben wir bereits erwähnt und auch der irrtümlichen Deutung gedacht, die PFEIFFER damals dieser Tatsache gegeben hatte. Erst METSCHNIKOFF hat den körnigen Bakterienzerfall mit Sicherheit auch im Reagenzglas hervorrufen gelehrt, indem er dem Immunserum etwas frisches Peritonealexsudat beimengte, und sein Schüler BORDET konnte darauf zeigen, daß schon vollkommen frisches Immunserum an und für sich imstande ist, die Choleravibrionen zu zerstören, daß jedoch diese Fähigkeit bei längerer Aufbewahrung des Serums, besonders bei höherer Temperatur, bald erlischt, um durch Zusatz frischen normalen Serums wiederhergestellt zu werden. Endlich hat BORDET, dem das Verdienst zukommt, die ersten grundlegenden Versuche auf diesem Gebiete angestellt zu haben, die Synergie zweier verschiedener Komponenten, einer thermostabilen und einer thermolabilen, auch für die hämolytischen Wirkungen der Immunsera nachweisen können, und alle Forscher, die sich seither mit den spezifischen Hämolysinen beschäftigt haben, sind zu demselben Ergebnis gelangt, das daher als vollkommen sichergestellt gelten kann.

Quantitativer Unterschied in der Wirkung der normalen und der Immunsera.

Während also die normalen und die durch Immunisierung erzeugten Lysine in ihrem Aufbau dem gleichen Plane zu folgen scheinen und aus einem hitzebeständigen Körper, den wir früher als Ambozeptor bezeichnet haben, und aus einem leicht zerstörbaren Komplement bestehen, zeigen sich in der Intensität ihrer Wirkung sehr beträchtliche Unterschiede. Die Immunsera sind nämlich ganz unvergleichlich viel wirksamer als die Sera normaler Tiere derselben Spezies und vermögen daher oft noch in vielhundertfacher Verdünnung Blutkörperchen oder

Bakterien aufzulösen, wo die Normalsera absolut keinen Effekt mehr erkennen lassen.

Wir müssen uns daher sofort die Frage vorlegen, welche der beiden wirksamen Komponenten denn durch den Vorgang der Immunisierung eine so hochgradige Vermehrung erfahren hat und ob etwa beide Bestandteile der Lysine an dieser immunisatorischen Anreicherung Anteil nehmen.

Komplementgehalt der Immunsera.

Bordet und v. Dungern haben über diesen Punkt sehr eingehende und genaue quantitative Untersuchungen angestellt. Als deren Ergebnis hat sich nun die wichtige Tatsache herausgestellt, daß der Komplementgehalt der Immunsera absolut nicht größer ist als der normaler Sera und daß daher der bedeutende Unterschied in der Wirksamkeit beider tierischer Flüssigkeiten nur auf ihren verschiedenen Gehalt an Ambozeptoren bezogen werden kann. In der Tat war stets die thermostabile Komponente der Hämolysine oder Bakteriolysine in den Immunseris ganz außerordentlich reichlich vorhanden, so daß oft noch 0,001 ccm des inaktivierten Serums zur Lösung von 1 Tropfen Blut vollkommen genügte, und es kann daher nicht zweifelhaft sein, daß gerade dieser Serumbestandteil als der neugebildete angesehen werden muß, der unter dem Einfluß der Immunisierung entsteht und dem Serum erst den Charakter eines spezifischen Immunserums aufprägt. Aus diesem Grunde hat man daher die thermostabile Komponente früher auch häufig als Immunkörper bezeichnet, ein Ausdruck, der übrigens heute fast ganz hinter dem synonymen, aber bezeichnenderen Terminus Ambozeptor in den Hintergrund getreten ist, auf dessen Bedeutung wir gleich zurückzukommen haben werden.

Ambozeptoren.

Noch ein zweites, besonders von französischen Forschern benutztes Synonymon müssen wir hier kurz erwähnen, da in ihm, wie in dem Namen Ambozeptor, theoretische Anschauungen über die Natur der spezifischen Zytolyse zum Ausdruck gelangen. Hält man sich nämlich vor Augen, daß z. B. rote Blutkörperchen in dem normalen arteigenen Blutserum absolut keinen Schaden erleiden, dagegen nach Zusatz einer Spur geeigneten hämolytischen Immunserums der Auflösung verfallen, so hat es ganz den Anschein, als ob die Blutkörperchen erst durch den an und für sich unwirksamen Ambozeptor für die Einwirkung des Komplements empfänglich gemacht, sensibilisiert worden seien, und man hat, aus dieser Anschauung heraus, das in dem Immunserum enthaltene Agens als Substance sensibilisatrice bezeichnet. Ganz ähnlichen Ideen folgend hat Gruber dieser thermostabilen Substanz den Namen Präparator gegeben.

Sensibilisierung der Blutkörperchen.

In welcher Weise wirkt nun der Ambozeptor — wir wollen bei dem schon öfter gebrauchten Ausdrucke bleiben — auf die roten Blutkörperchen bezw. auf die Bakterien ein und welche Rolle ist bei dem sich schließlich abspielenden Auflösungsvorgange dem Komplement zuzumessen? Wir sind dieser Frage, die sich manchem von Ihnen vielleicht schon bei unserer Besprechung der normalen hämolytischen und bakteriziden Serumwirkungen aufgedrängt hat, bis jetzt geflissentlich ausgewichen, da ihre Beantwortung die Kenntnis einiger Eigenschaften der Antikörper voraussetzt und da das Studium derartiger schwieriger Probleme zweifellos bei den hochwirksamen Immunseris viel mehr Aussicht auf Erfolg bieten muß, als bei dem relativ nur wenig aktiven Serum normaler Tiere.

Einwirkung des Ambozeptors auf die Zelle.

Um nun in dieser Richtung zu Anhaltspunkten zu gelangen, müssen wir uns zunächst daran erinnern, daß die Ambozeptoren — und zwar gilt dies sowohl für die normalen wie für diejenigen der Immunsera — durch eine besondere Affinität zu jenen zelligen Elementen ausgezeichnet sind, auf welche sie einzuwirken vermögen, und daß es z. B. leicht gelingt, durch Zusatz roter Blutkörperchen zu dem betreffenden inaktiven Immunserum, dessen gesamten Gehalt an sensibilisierenden Substanzen an die Erythrozyten zu binden und mit diesen aus dem Serum zu entfernen. Nimmt man mit Ehrlich an, daß es sich bei dieser Bindung und Absorption um einen chemischen Prozeß handelt, der etwa mit der Neutralisation einer Säure durch eine Base oder mit der Addition einer Säure an ein Amin zu vergleichen wäre, so ergibt sich als notwendige Folgerung, daß das Molekül des Ambozeptors eine oder mehrere Atomgruppen besitzen muß, welche die Verbindung mit dem roten Blutkörperchen vermittelt. Ehrlich nennt diese einstweilen noch nicht bestimmter anzugebenden und chemisch zu definierenden Bestandteile des Ambozeptors — wie beim Toxin — dessen haptophore Gruppen. Ebenso muß an dem roten Blutkörperchen die Existenz derartiger, für die Verbindung mit dem Ambozeptor bestimmter haptophorer Gruppen vorausgesetzt werden, welche Ehrlich als Rezeptoren bezeichnet.[1])

Rezeptoren.

Unfähigkeit der Erythrozyten, Komplement zu binden.

Bringt man nun weiterhin Erythrozyten in das normale aktive Blutserum der gleichen Tierart oder auch in dasjenige anderer Tierspezies, welches jedoch die roten Blutkörperchen nicht zu schädigen und aufzulösen vermag, und prüft nach längerdauernder Digestion des Gemisches den Komplementgehalt der Suspensionsflüssigkeit, so findet man denselben unverändert. Versetzt man die abzentrifugierten roten Blutkörperchen mit etwas inaktivem Immunserum, fügt also hämolytischen Ambozeptor hinzu, so sieht man jede Hämolyse vollkommen ausbleiben — beides ein Beweis dafür, daß die roten Blutkörperchen für sich allein nicht imstande sind, das Komplement zu absorbieren oder, um es in Ehrlichs Sprache auszudrücken, daß das Komplement keine haptophoren Gruppen besitzt, welche in diejenigen der Erythrozyten einpassen würden.

Komplementbindung durch sensibilierte Blutkörperchen.

Nicht weniger instruktiv ist ein weiterer Versuch, den wir Bordet verdanken. Fügt man nämlich sensibilisierte, d. i. mit Ambozeptor beladene Blutkörperchen zu einem normalen, aktiven Serum hinzu, in dem sie der Auflösung anheimfallen, so findet man, daß das Komplement hierbei vollkommen aus der Flüssigkeit verschwindet, so daß sie nicht mehr imstande ist, neuerdings zugesetzte sensibilisierte Erythrozyten zu lösen. Während also, wie wir eben gesehen haben, die normalen Blutkörperchen kein Komplement zu binden vermögen, werden sie durch den Vorgang der Sensibilisierung dazu befähigt. Der an die Erythrozyten gefesselte Ambozeptor vermittelt somit zweifellos die Aufnahme des Komplements, und die einfachste Vorstellung, die man sich von diesem Vorgange machen kann, ist wohl die, daß der Ambozeptor selbst mit

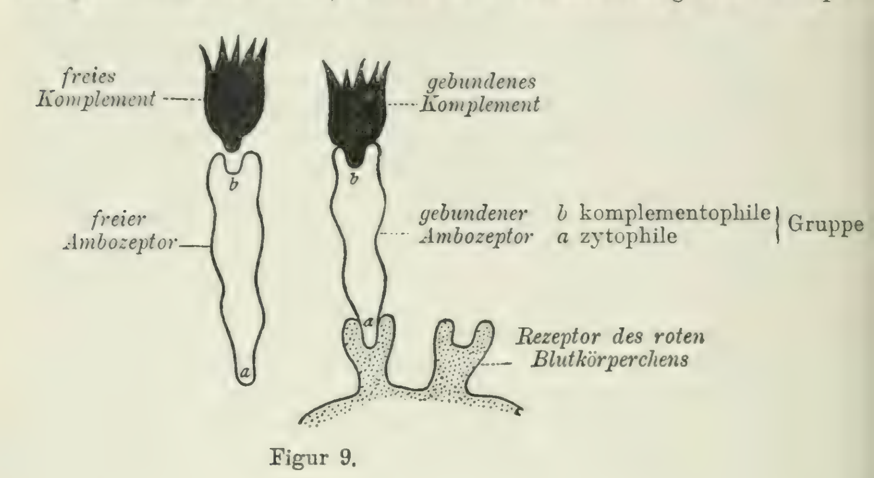
---

[1]) Derartige Rezeptoren finden sich übrigens nicht nur an Zellen vor, sondern vielfach auch in den Körperflüssigkeiten gelöst, weshalb es auch gelingt, durch Einspritzung von zellfreiem Blutserum, ja selbst von Harn hämolytische Ambozeptoren zu gewinnen. Man bezeichnet diese, offenbar im Laufe der Stoffwechselvorgänge in die Gewebssäfte übergetretenen Rezeptoren als „freie Rezeptoren“.

Affinitäten zu dem Komplement ausgestattet ist und dasselbe dem umgebenden Medium entreißt, um es auf die roten Blutkörperchen zu fixieren.

Zytophile und komplementophile Gruppe.

Schließt man sich dieser Auffassung von Ehrlich und Morgenroth an, so ergibt sich daraus als weitere Konsequenz, daß man den Ambozeptoren nicht nur, wie bereits erwähnt, haptophore Gruppen für die Verbindung mit den Erythrozyten (bezw. Bakterien) zuschreiben muß, sondern auch solche, welche die Verankerung des Komplements besorgen, und daß daher die Ambozeptoren als Gebilde angesehen werden müssen, welche nach zwei verschiedenen Seiten hin mit freien Affinitäten ausgestattet sind, wie dies auch in ihrem Namen zum Ausdruck gelangt.



Figur 9.

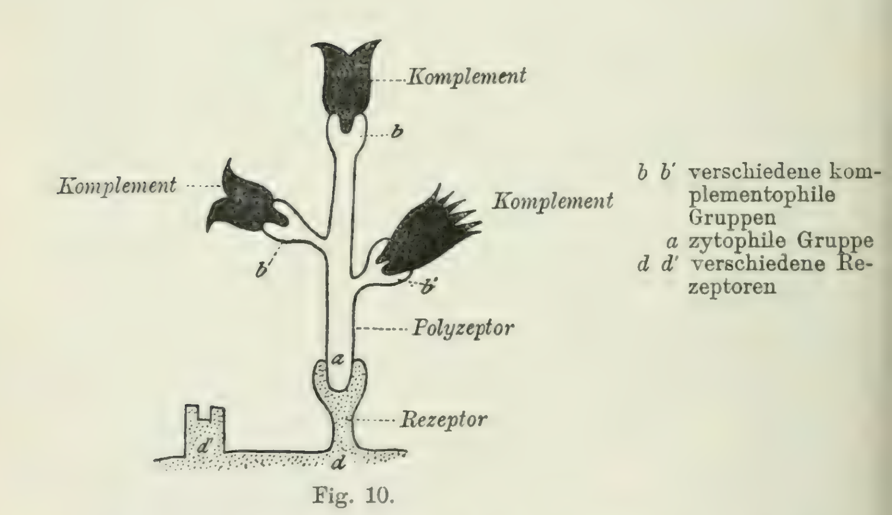


Fig. 10.

Schema von Ehrlich und Morgenroth.

Um ihre Anschauungen über die gegenseitigen Beziehungen von Komplement, Ambozeptor und Rezeptoren noch leichter verständlich zu machen, haben Ehrlich und Morgenroth zu dem Hilfsmittel einer schematischen bildlichen Darstellung gegriffen, die wir in Fig. 9 wiedergeben und die natürlicherweise nur den Wert eines Symbols für sich in Anspruch nehmen kann, trotzdem aber sich wegen ihrer

klaren Übersichtlichkeit sowohl als didaktisches als auch als heuristisches Hilfsmittel außerordentlich bewährt hat. Fig. 9 läßt sehr deutlich erkennen, wie das (schwarz gezeichnete) Komplement, das mit einem Fortsatz in eine entsprechende Vertiefung (die komplementophile Gruppe) des Ambozeptors hineinpaßt, durch Vermittlung des letzteren an das Blutkörperchen bezw. an dessen Rezeptoren gebunden wird, die selbst wieder durch geeignete räumliche Formation befähigt erscheinen, den „zytophilen" Fortsatz des anderen Ambozeptorendes aufzunehmen und festzuhalten.

„Rezeptorenapparat" der Erythrozyten.

Diese Vorstellungen bedürfen nun aber noch einer gewissen Erweiterung, um mit den beobachteten Erfahrungstatsachen in möglichst vollkommenen Einklang gebracht zu werden. Wir haben in der vorhergehenden Vorlesung, bei dem Studium der quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Antikörpern und Antigenen, gesehen, daß z. B. die roten Blutkörperchen imstande sind, bei weitem größere Ambozeptormengen zu absorbieren, als zu ihrer Auflösung erforderlich wären. Halten wir diese Tatsache nun mit dem Ehrlich-Morgenrothschen Schema zusammen, so ergibt sich hieraus die weitere Folgerung, daß *das einzelne rote Blutkörperchen nicht nur einen einzigen Rezeptor für das betreffende Hämolysin besitzen kann, sondern eine ganze Schar derselben enthalten muß.* Bedenken wir nun aber weiter, daß jede Art von roten Blutkörperchen durch eine große Zahl verschiedenartiger Sera, ja auch durch gewisse bakterielle und pflanzliche Gifte aufgelöst wird, deren jedes wohl ganz spezielle Rezeptorenarten zum Angriffspunkte auswählt, so sehen wir uns zu der weiteren Annahme genötigt, daß die Rezeptoren des einzelnen Erythrozyten nicht alle miteinander identisch sein können, sondern daß *das scheinbar so einfach gebaute rote Blutkörperchen über einen ganzen komplizierten Rezeptorenapparat verfügen muß.*

Ferner: da die Ambozeptoren desselben Immunserums nicht nur durch ein einziges Komplement aktiviert werden können, sondern in dem normalen Serum ganz verschiedener Tierspezies passende Komplemente vorfinden, die man, wie besondere Studien gelehrt haben, nicht als identisch betrachten kann, so wird man weiterhin annehmen müssen, *daß auch die Ambozeptoren mehr als eine komplementophile Gruppe enthalten* werden und wird auf diese Weise zu dem Begriffe des Polyzeptors gelangen, der in Fig. 10 durch die Ehrlichsche Zeichensprache versinnbildlicht ist. Wir müssen uns leider hier versagen, auf die interessanten Versuche von Ehrlich und Marshall des näheren einzugehen, welche die Existenz derartiger Polyzeptoren sehr wahrscheinlich machen, und müssen uns mit den obigen Andeutungen begnügen, die wohl hinreichen dürften, um die reichen Kombinationsmöglichkeiten, die sich aus der Verteilung der verschiedenen haptophoren Gruppen ergeben, wenigstens ahnen zu lassen. Nur kurz erwähnt sei noch bei dieser Gelegenheit, daß häufig durch die Polyzeptoren auch Komplemente verankert werden, *die im speziellen Falle gar nicht zur Wirkung gelangen*, also z. B. bei hämolytischen Versuchen auch Komplemente, die nur bakterizide Wirkungen auszulösen vermögen. Ehrlich bezeichnet daher die wirklich in Aktion tretenden Komplemente zum Unterschied von den zwar gebundenen, aber unwirksamen, als *dominante Komplemente*.

Polyzeptor.

Dominante Komplemente.

Noch einmal kurz zusammengefaßt, stellt sich also nach der Auffassung von Ehrlich und Morgenroth die Beziehung zwischen den

beiden Komponenten der Lysine und den der Lösung unterworfenen zelligen Elementen folgendermaßen dar: das eigentlich wirksame Agens, das vielfach fermentartig gedacht wird, ist das Komplement. Damit dieses aber auf die Bakterien oder auf die Erythrozyten einzuwirken vermag, muß es mit gewissen Bestandteilen dieser Zellen in Verbindung gebracht werden, und diese Verbindung wird durch den Ambozeptor hergestellt.

Wäre es erlaubt, den FISCHERschen Vergleich von Schlüssel und Schloß, den EHRLICH, wie bereits erwähnt, mit Erfolg auf das Verhalten der Antikörper zu den Antigenen übertragen hat, noch etwas weiter auszuspinnen, so könnte man das Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement vielleicht noch in folgender Weise verdeutlichen:

Das wirksame Agens, welches das Schloß aufzuschließen vermag, ist die Muskulatur der Hand. Diese findet aber an dem Gefüge des Schlosses ebensowenig einen Angriffspunkt, wie etwa das Komplement an den roten Blutkörperchen. Es bedarf daher die Hand noch eines besonderen Werkzeuges, des Schlüssels (Ambozeptors), welcher einerseits durch seinen Bart (die zytophile Gruppe) in den Mechanismus des Schlosses einzugreifen vermag, andererseits aber der Hand selbst durch seinen Griff (die komplementophile Gruppe) die nötige Stütze für ihre Aktion darbietet und auf diese Weise den Effekt der Muskelkontraktionen auf das Schloß überträgt.

Bordets Sensibilisierungstheorie.

Diese Auffassung, die EHRLICH und MORGENROTH vertreten, ist jedoch durchaus nicht die einzig mögliche. Besonders BORDET hat eine andere Vorstellung hierüber entwickelt, die darauf hinausläuft, daß die Komplemente zwar direkt auf die betreffenden zelligen Elemente, Blutkörperchen oder Bakterien, einwirken sollen, dazu aber eines Mittels bedürfen, das dieselben erst für die Komplementwirkung empfänglich mache oder sensibilisiere, ganz ähnlich wie gewisse Farbstoffe erst dann an Geweben haften, wenn letztere durch geeignete Beizen präpariert worden sind.

Es würde weit über den Plan dieser Vorlesungen hinausgehen, wollten wir hier alle die verschiedenen, z. T. sehr subtilen Versuche vorbringen, die BORDET ausgeführt hat, um seine Ansicht über die Funktion der „Substance sensibilisatrice" zu stützen. Es sei nur so viel hier bemerkt, daß dieselben fast durchwegs auf der bis zu einem gewissen Grade willkürlichen Voraussetzung fußen, daß in jedem Immunserum nur eine einzige Art von Ambozeptoren bezw. Komplementen enthalten sei. Schließt man sich jedoch der durch außerordentlich zahlreiche Untersuchungen EHRLICHS und seiner Schüler wohlbegründeten Lehre von der Multiplizität dieser wirksamen Substanzen an, so fügen sich alle von BORDET vorgebrachten Tatsachen zwanglos dem EHRLICH-MORGENROTHschen Schema ein, so daß also bis jetzt keine Nötigung besteht, von demselben abzugehen. Ja, noch mehr: EHRLICHS Schüler haben eine Reihe von Tatsachen ermittelt, welche der BORDETschen Auffassung von der sensibilisierenden Funktion der Ambozeptoren direkt zu widersprechen scheinen. Wir wollen nur eine derselben, welche auch anderweitig von außerordentlichem Interesse ist, hier kurz besprechen.

Komplementablenkung.

NEISSER und WECHSBERG haben zuerst das schon früher gelegentlich beobachtete, aber bei dem damaligen Stande des Wissens vollkommen unverständliche Faktum, daß bei bakteriziden Versuchen manchmal ein Zuviel des Immunserums eher schädlich als nützlich wirken

nd den keimtötenden Effekt sogar aufheben kann, einer eingehenden Intersuchung unterzogen. Wir geben in der beistehenden Tabelle eines arer Versuchsprotokolle, das diese Verhältnisse außerordentlich deutlich lustriert, in extenso wieder. Es handelte sich bei diesem Experiment m das Serum eines Kaninchens, das gegen den Vibrio Metschnikoff nmunisiert worden war. Zur Komplettierung diente normales aktives Kaninchenserum; das Immunserum kam im inaktivierten Zustande zur Verwendung. Jedes der Röhrchen, welche verschiedene Mengen des mmunserums und stets 0,3 ccm Normalserum enthielten, wurde mit Tropfen Bouillon versetzt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf leiches Volumen aufgefüllt und dann mit $^1/_{5000}$ ccm einer eintägigen Bouillonkultur von Vibrio Metschnikoff beschickt, worauf die Proben für Stunden in den Thermostaten gestellt und nach Ablauf dieser Zeit 1 Agarplatten verarbeitet wurden.

naktiviertes Immunserum in ccm	Normales aktives Serum in ccm	Keimzahl nach 3 Stunden
1,0	0,3	∞
0,5	0,3	∞
0,25	0,3	viele Tausende
0,1	0,3	einige Hunderte
0,05	0,3	ca. 100
0,025	0,3	ca. 50
0,01	0,3	0
0,005	0,3	0
0,0025	0,3	ca. 100
0,001	0,3	∞
0,0005	0,3	∞
0	0,3	∞
0,01	0	∞

Wie man sieht, wurden also bei Verwendung von 0,01—0,005 ccm mmunserum viele Tausende der ausgesäten Vibrionen vollkommen abetötet. Kleinere Ambozeptormengen zeigten einen schwächeren bakteriden Effekt, der bei 0,001 ccm bereits ganz unmerkbar wurde und einer chrankenlosen Vermehrung der Mikroorganismen Platz machte.

Aber auch eine Steigerung der zugesetzten Mengen des Immunerums über den Betrag von 0,01 ccm hinaus ließ eine deutliche Abchwächung der bakteriziden Wirkung erkennen, die schon bei 0,25 bis ,2 ccm vollkommen aufgehoben erschien. Trotzdem also in diesem 'alle 50—100-, ja 200mal soviel Ambozeptor in den betreffenen Proben enthalten war, als zur Vernichtung der eingesäten Keime erforderlich gewesen wäre, blieb hier doch jede Bakeriolyse gänzlich aus. Wie ist nun diese merkwürdige Erscheinung 1 erklären?

Deutung des Phänomens der Komplementablenkung.

Daß dieselbe mit der Bordetschen Annahme einer Sensibilisierung der Beizung der Mikroorganismen durch den Ambozeptor des Immunerums unvereinbar erscheint, ist leicht einzusehen. Denn diese Sensiilisierung müßte ja natürlicherweise um so intensiver sein, je größer ie Menge der angewendeten Beize ist, und um so lebhafter müßte dementsprechend auch die Bakterienvernichtung vor sich gehen. Wie jedoch

durch Vermehrung der zugesetzten Ambozeptormenge der bakterizide Effekt aufgehoben werden kann, darüber vermag die Sensibilisierungstheorie absolut keinen Aufschluß zu geben.

Wie stellt sich hingegen die Ehrlich-Morgenrothsche Auffassung der Ambozeptorwirkung diesem merkwürdigen Phänomen gegenüber?

Wir haben gesehen, daß die zelligen Elemente zwar im allgemeinen mehr Ambozeptoren aufzunehmen vermögen, als zu ihrer Zerstörung erforderlich erscheint, daß aber diese Absorption für gewöhnlich keine vollständige ist. Fügt man daher zu den betreffenden Bakterien einen beträchtlichen Überschuß an Immunserum hinzu, so wird sicher nur ein Teil des darin enthaltenen Ambozeptors an deren Rezeptoren Platz finden, ein mehr oder weniger großer Teil desselben wird jedoch frei in der Flüssigkeit gelöst bleiben. Nun besitzt aber das Komplement, das zur Aktivierung des Immunserums benutzt wird und das im Verhältnis zu den kolossalen Ambozeptormengen, die dabei ins Spiel kommen, nur in sehr geringer Quantität zugegen ist, nach Ehrlich und Morgenroths Anschauung eine Affinität zu der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors. Da jedoch die vorhandenen Komplementmengen nicht dazu ausreichen, um alle Ambozeptoren des im Überschuß zugesetzten Immunserums zu aktivieren, so werden sich also die ersteren in irgend einer Weise auf die Ambozeptoren verteilen müssen, und ein bestimmter Teil von diesen wird unkomplettiert bleiben. Nun sind aber in unserer Flüssigkeit neben jenen Ambozeptoren, welche an die Bakterien gekettet sind, wie wir gesehen haben, noch große Mengen freier Ambozeptoren vorhanden, welche ganz ebenso komplementgierig sind, wie jene und daher auch einen entsprechenden Bruchteil der vorhandenen Komplementmenge für sich in Anspruch nehmen. Dieser Bruchteil wird naturgemäß um so größer sein müssen, je mehr sich das gegenseitige Mengenverhältnis der fixierten und der freien Ambozeptoren zugunsten der letzteren verschiebt. Da das von den freien Ambozeptoren absorbierte Komplement aber gar nicht mit den Mikroorganismen in Wechselwirkung zu treten vermag, so ist es somit für die bakteriolytischen Vorgänge vollkommen verloren, und es gelangt nur jener Teil des Komplements zur Wirkung, welcher von gebundenen Ambozeptoren mit Beschlag belegt wurde. Mit anderen Worten, der freibleibende Überschuß an Ambozeptoren lenkt das Komplement geradezu von den Bakterien ab, und es ist daher nur ganz begreiflich, wenn unter geeigneten quantitativen Verhältnissen der auf die Bakterien entfallende Komplementanteil zu gering ist, um noch eine Auflösung derselben hervorzurufen.

Damit ist aber das in Rede stehende paradoxe Phänomen anscheinend in einfachster Weise erklärt.

Aviditätsveränderungen bei der Besetzung haptophorer Gruppen.

Nur ein Punkt, den wir bisher übergangen haben, bedarf hierbei noch einer kurzen Besprechung. Wir haben bei unserer obigen Darlegung die stillschweigende Voraussetzung gemacht, daß die Affinitäten, welche der Ambozeptor einerseits zu den Zellrezeptoren, andererseits zu dem Komplement besitzt, durch Okkupierung einer seiner beiden haptophoren Gruppen keine Veränderung erleidet. Nun ist es aber eine ganz bekannte Tatsache, daß die Affinitäten chemischer Stoffe durch Einführung mancher Atomkomplexe, die sonst deren Gesamtcharakter nicht wesentlich modifizieren, herabgesetzt oder erhöht werden können. Es ist daher von vornherein durchaus nicht unwahrscheinlich,

daß ähnliche Aviditätsveränderungen auch bei den Ambozeptoren eine Rolle spielen. Wir wollen nur zwei der möglichen Fälle hier einer kurzen Betrachtung unterziehen.

Wichtigkeit der Affinitätsverhältnisse für die Komplementablenkung.

1. Fall. Es möge die Affinität der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors abnehmen, wenn er an die entsprechenden Zellrezeptoren gekettet wird. Was wird die Folge davon sein? Zweifellos wird in diesem Falle das Komplement ganz besonders an die freien Ambozeptoren, die noch über ungeschwächte Avidität verfügen, herantreten, und es wird ein großer Teil der verankerten Ambozeptoren ohne Komplement bleiben; mit anderen Worten, das Phänomen der Komplementablenkung wird in diesem Falle noch viel prägnanter hervortreten müssen, als wenn die Avidität zu dem Komplement durch die Verankerung der zytophilen Gruppe unverändert geblieben wäre.

Wie aber, wenn umgekehrt die Avidität der komplementophilen Gruppe unter dem Einfluß der angelagerten Zellrezeptoren nicht ab-, sondern zunimmt? Auch in diesem zweiten Falle ist leicht vorherzusehen, was geschehen muß. Hier wird das Komplement sich eben vor allem an die stärker aviden, gebundenen Ambozeptoren herandrängen und diese gegenüber den freien bevorzugen. Folglich werden in diesem Falle fast alle gebundenen Ambozeptoren aktiviert werden, es wird energische Zytolyse auftreten und von einer Komplementablenkung wird nichts zu bemerken sein.

Dieser zweite Fall scheint sich in Wirklichkeit bei den hämolytischen Immunseris realisiert zu finden, da es trotz vielfacher, eigens darauf gerichteter Bemühungen lange Zeit[1]) nicht gelungen ist, durch einen Überschuß an solchen Ambozeptoren Komplementablenkung zu erzeugen.

Gründe für die Richtigkeit obiger Deutung.

Daß diese ganze, eben entwickelte Erklärung des in Rede stehenden Phänomens tatsächlich das Richtige treffen dürfte, dafür sprechen noch eine Reihe von wichtigen Kontrollversuchen, welche ergaben, daß nicht nur normales inaktives Serum in dieser Richtung vollkommen indifferent ist und keine Spur von Komplementablenkung hervorzurufen vermag, sondern daß man auch einem wirksamen Immunserum seine ablenkende Fähigkeit nehmen kann, wenn man seine Ambozeptoren vorher durch zugesetzte Bakterienmassen absorbiert und mit diesen durch die Zentrifuge entfernt. Dieser Versuch beweist zur Evidenz, daß es in der Tat der relative Ambozeptorüberschuß des Immunserums ist, der die Ablenkung bedingt. Endlich kann man die ablenkende Kraft des Immunserums auch durch Zusatz genügender Komplementmengen zum Schwinden bringen, eine Tatsache, die sich nach dem oben Gesagten ganz von selbst versteht, da in diesem Falle eben auch für die verankerten Ambozeptoren genug Komplement übrigbleiben wird, um Bakteriolyse hervorzurufen. Offenbar kommt eben alles hierbei auf das richtige Mengenverhältnis der beiden Komponenten an, die sich gegenseitig zum Zytolysin ergänzen.

Wir wären auf das Phänomen der Komplementablenkung nicht so ausführlich zu sprechen gekommen, wenn nicht manche Forscher die Vermutung geäußert hätten, daß dasselbe nicht nur in vitro bei

[1]) Erst durch eine besondere Versuchsanordnung gelang es MORGENROTH, auch hier Komplementablenkungen zu erzeugen (Zentralbl. f. Bakt., 1904).

den bakteriziden Versuchen, sondern unter Umständen auch im lebenden Organismus eine Rolle zu spielen vermag. Denken wir uns nämlich ein hochimmunisiertes Tier, in dessen Gewebsflüssigkeiten große Mengen bakteriolytischer Ambozeptoren kreisen, während ihr Komplementgehalt, der ja, wie wir gesehen haben, bei der Immunisierung keine Steigerung erfährt, relativ nur ein sehr geringer ist, so wären im Falle einer Infektion dieses Tieres mit den entsprechenden Mikroorganismen alle Vorbedingungen für das Zustandekommen der Komplementablenkung gegeben, und das Tier müßte trotz seiner hochgradigen Immunität oder richtiger, aber paradoxer ausgedrückt, gerade infolge seiner hochgradigen Immunität zugrunde gehen. In der Tat hat R. PFEIFFER Beobachtungen machen können, die möglicherweise eine solche Deutung zulassen. Mehrfach gingen ihm nämlich hochimmunisierte Meerschweinchen schon nach der Injektion mäßiger Vibrionenmengen ein, und es fand sich bei der Sektion, daß in der Bauchhöhlenflüssigkeit lebende Mikroben, gelegentlich sogar in beträchtlicher Anzahl enthalten waren. Trotzdem zeigte das Herzblut der Kadaver bei der Übertragung auf neue Meerschweinchen noch in minimalen Dosen die stärksten vibrionenauflösenden Wirkungen. Freilich muß hierzu bemerkt werden, daß diese Tatsachen auch eine ganz andere Deutung zulassen und daß es FRIEDBERGER bei eigens darauf gerichteten Versuchen selbst mit einem 15000fachen Ambozeptorüberschuß nicht gelingen wollte, Komplementablenkung im Meerschweinchenperitoneum hervorzurufen.

In der Komplementablenkung haben wir somit eine jener mannigfaltigen Ursachen kennen gelernt, durch die der normale Ablauf bakteriolytischer Vorgänge gehemmt werden kann. Einer zweiten Art von Hemmung haben wir bereits bei unserer allgemeinen Besprechung der Antikörper kurz Erwähnung getan, nämlich der Hemmung durch Antizytolysine, und wir müssen uns nun mit dem Mechanismus dieses interessanten Vorganges etwas eingehender befassen.

Antizytolysine.

Welche Vorstellung man sich auch von dem Wesen der Lysinwirkung gebildet haben mag, ob man sich der BORDETschen Sensibilisierungshypothese anschließt oder die EHRLICH-MORGENROTHsche Ambozeptorentheorie bevorzugt, jedenfalls wird man voraussetzen dürfen, daß eine derartige Hemmung durch Antizytolysine in zweifacher Weise zustande kommen kann, je nachdem nämlich diese Antikörper ihre Wirkung auf die thermostabile Komponente des Lysins, auf den Ambozeptor, oder auf die thermolabile, das Komplement, erstrecken. Wir werden also eine Hemmung, die durch Antiambozeptoren bedingt ist, von jener durch Antikomplement zu unterscheiden haben.

Antikomplement und Antiambozeptor.

Das EHRLICHsche Ambozeptorenschema läßt diese Möglichkeiten jedoch noch weiter spezifizieren. Da nämlich die zytolytische Wirkung an die Intaktheit der Kette: Rezeptor—Ambozeptor—Komplement geknüpft erscheint, so ist klar, daß eine Unterbrechung derselben, an welcher Stelle sie auch statthaben mag, zu einer Hemmung der Lösungsvorgänge führen muß. Diese Unterbrechung wird dann zustande kommen, wenn irgend eine der hierbei ins Spiel kommenden haptophoren Gruppen nicht durch den entsprechenden Bestandteil des Zytolysins, sondern durch eine beliebige andere Substanz besetzt wird, die zufälligerweise über eine passende Gruppe verfügt. Bei der Lysinwirkung kommen nun aber vier verschiedene haptophore Gruppen in Betracht:

1. die zytophile Gruppe des Ambozeptors,
2. die komplementophile Gruppe des Ambozeptors,
3. die haptophore Gruppe des Komplements,
4. der Rezeptor der Zelle.

Jede dieser vier haptophoren Gruppen kann nun natürlich der Angriffspunkt für eine Hemmungswirkung werden, indem sich an dieselbe eine nicht zu dem Zytolysin gehörige Substanz anlagert, und es ergeben sich somit auf diese Weise rein theoretisch vier verschiedene Hemmungsmodi, die in ihren näheren Einzelheiten durch die beistehenden Schemata illustriert werden. Wir wollen sie zum besseren Verständnis in Kürze erläutern.

Schema der verschiedenen Hemmungswirkungen.

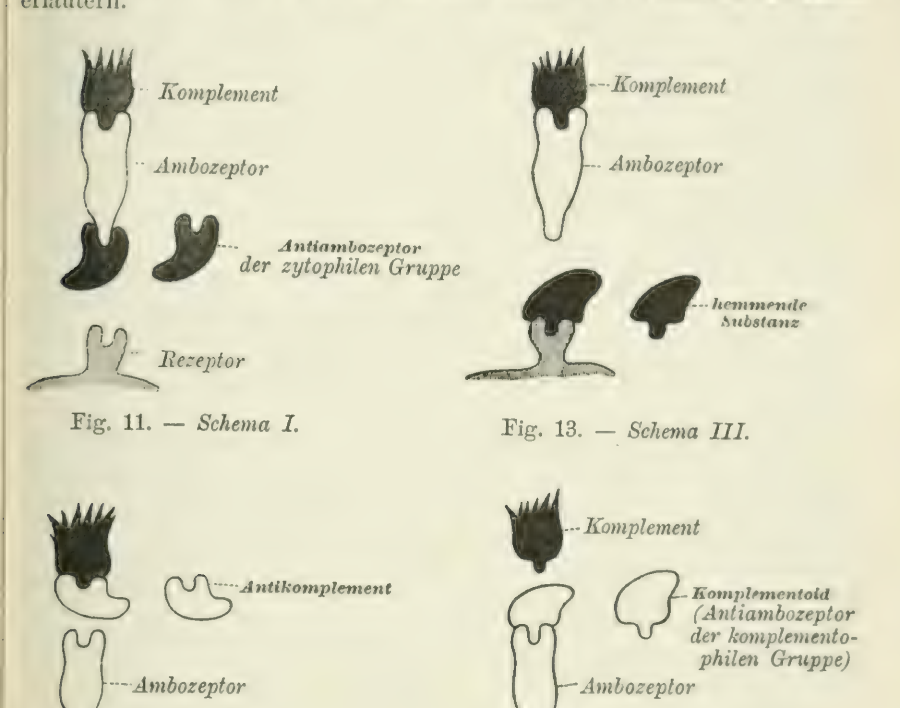


Fig. 11. — *Schema I.*

Fig. 12. — *Schema II.*

Fig. 13. — *Schema III.*

Fig. 14. — *Schema IV.*

Schema I. Die zytophile Gruppe des Ambozeptors erscheint durch einen schwarz gezeichneten Antiambozeptor besetzt, kann sich also nicht mit dem Zellrezeptor vereinigen, der somit frei bleibt. Zentrifugiert man daher die zelligen Elemente von dem Gemisch von Ambozeptor, Antiambozeptor und Komplement ab, so zeigen sie sich für die Einwirkung des betreffenden Zytolysins vollkommen empfänglich. Hingegen vermag die abzentrifugierte Flüssigkeit nicht, neu hinzugesetzte zellige Elemente aufzulösen.

Antiambozeptor der zytophilen Gruppe.

Schema II. Die haptophore Gruppe des Komplements erscheint durch ein Antikomplement gebunden, kann daher nicht mit dem Ambozeptor in Verbindung treten. Hingegen steht der Verankerung des

Antikomplement.

Ambozeptors durch die Zellrezeptoren nichts im Wege. Die Zellen sind somit in diesem Falle „sensibilisiert", und es genügt daher, sie durch Zentrifugieren von der überstehenden Flüssigkeit zu trennen und mit Komplement zu versehen, um vollkommene Zytolyse zu erhalten. Die abgegossene Flüssigkeit hingegen ist unwirksam.

Schema III. Hier ist Komplement und Ambozeptor, also das gesamte Zytolysin, frei, nur die Zellrezeptoren sind verstopft. Die isolierten Zellen können durch Zusatz frischen Zytolysins nicht angegriffen werden. Hingegen zeigt die abzentrifugierte Flüssigkeit volle Wirksamkeit.

Antiambozeptor der komplementophilen Gruppe.

Schema IV. Die komplementophile Gruppe des Ambozeptors erscheint durch einen Antiambozeptor besetzt, das Komplement kann daher nicht an den letzteren herantreten und bleibt frei. Hingegen verbindet sich der andere Pol des Ambozeptors mit den Zellrezeptoren. Zentrifugiert man die Zellen ab, so zeigen sie sich weder für Komplementzusatz, noch für Zusatz des kompletten Zytolysins empfänglich. Die Flüssigkeit hingegen ist zwar an und für sich unwirksam, vermag aber noch neuen Ambozeptor zu aktivieren.

Wie man aus dieser schematischen Darstellung entnimmt, gibt also das Verhalten der abzentrifugierten zelligen Elemente, sowie der klaren darüberstehenden Flüssigkeit einen deutlichen Anhaltspunkt dafür, welche der vier möglichen Hemmungsmechanismen im speziellen Falle vorliegen dürfte. Freilich gestaltet sich die Entscheidung in praxi durchaus nicht immer so einfach, wie es nach dem Schema erscheinen möchte, und es bedarf oft sehr subtiler Versuchsanordnungen, um diesbezüglich zu einem klaren Resultate zu kommen.

Nach unseren früheren Auseinandersetzungen dürfte es wohl kaum noch erforderlich sein, besonders darauf hinzuweisen, daß die unumgänglich notwendige Vorbedingung für das Funktionieren derartiger Hemmungsmechanismen ganz ebenso wie bei dem Phänomen der Komplementablenkung in geeigneten Aviditätsverhältnissen gesehen werden muß, indem natürlicherweise eine Verstopfung der entsprechenden haptophoren Gruppen durch die hemmende Substanz nur dann zustande kommen kann, wenn deren Affinität zu diesen Gruppen größer ist als die der entsprechenden Komponente des Zytolysins.

Häufigkeit der einzelnen Hemmungstypen.

Fragen wir nun, welche dieser vier konstruierten Hemmungsmöglichkeiten bei den antizytolytischen Serumwirkungen tatsächlich realisiert erscheinen, so finden wir, daß es besonders die Schemata II und IV sind, die in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle zur Beobachtung kamen. Viel seltener und meist nur bei ganz bestimmten Kombinationen treten hingegen andere Mechanismen in Kraft. Daraus geht also hervor, daß die antizytolytischen Sera nach Ehrlichs Terminologie entweder Antiambozeptoren oder, was noch häufiger der Fall ist, Antikomplemente enthalten müssen, wenn nicht etwa beide Arten von Antikörpern gleichzeitig nebeneinander vorhanden sind.

Antiambozeptoren.

Was nun zunächst die Antiambozeptoren betrifft, so hat man in der ersten Zeit der Hämolysinforschung die Häufigkeit des Typus I, also der Antiambozeptoren der zytophilen Gruppe, entschieden überschätzt. Im weiteren Verlaufe der Untersuchungen hat sich jedoch herausgestellt, daß die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Antiambozeptoren sich nicht gegen die zytophile, sondern gegen die komplementophile Gruppe des betreffenden Ambozeptors richtet,

also seine Wirkung nach unserem Schema IV entfaltet. Hieraus ergeben sich wichtige Folgerungen. Wir wir bereits erwähnt haben, können wir an den Ambozeptoren oder, richtiger gesagt, an den Polyzeptoren neben der spezifischen zytophilen Gruppe einen großen Apparat komplementophiler Komplexe unterscheiden, welcher insofern nicht spezifischer Natur ist, als er entweder vollkommen oder doch teilweise einer ganzen Reihe verschiedenartiger Ambozeptoren desselben Tieres gemeinsam zukommt. Diese Gemeinsamkeit der komplementophilen Gruppen ist natürlich von gewisser ökonomischer Bedeutung für den biologischen Haushalt des Organismus, der auf diese Weise mit einer beschränkten Anzahl von Komplementen für ganz verschiedenartige Funktionen ausreicht. Immunisiert man nun aber mit derartigen Ambozeptoren und entstehen hierbei Antiambozeptoren der komplementophilen Gruppe, so ergibt sich aus dem eben Ausgeführten mit Notwendigkeit, daß diese Antikörper sich nicht nur gegen ihre speziellen Antigene richten werden, sondern gegen alle Ambozeptoren mit identischem komplementophilen Apparat, gleichgültig, welche zytophile Gruppe dieselben besitzen. So wird es also leicht verständlich, daß Pfeiffer und Friedberger durch Vorbehandlung mit Choleraserum Antiambozeptoren herstellen konnten, welche auch gegen Typhusserum (vom selben Tiere) wirksam waren, und daß Bordet solche Antiambozeptoren auch mit gleichartigem Normalserum erzielte. Dementsprechend gelingt es auch, die Antiambozeptorwirkung durch Zusatz normalen Serums aufzuheben.

Antikomplement.

Die häufige Anwesenheit von Antikomplementen in den hemmenden Antiseren gibt uns Veranlassung zu einer Reihe weiterer Betrachtungen. Wir sind in einer früheren Vorlesung davon ausgegangen, daß die antizytolytischen Sera durch Immunisierung von Tieren gegen die betreffenden Zytolysine erhalten werden. Wenn nun der Effekt dieser Immunisierung in vielen Fällen einzig und allein der zu sein scheint, daß Antikörper gegen das nichtspezifische, auch in normalem Serum enthaltene Komplement entstehen, so muß es möglich sein, dieselben hemmenden Wirkungen auch mit einem Immunserum zu erzielen, das nur durch Injektionen von normalem Serum gewonnen wurde. Dies ist in der Tat der Fall, und es genügt also, zur Erzeugung von antikomplementhaltigem Serum Tiere mit normalem Blutserum einer fremden Tierspezies zu behandeln.

Noch wichtiger und interessanter ist jedoch die folgende Tatsache. Antikomplementär wirkende Substanzen entstehen nicht nur, wenn man zu den immunitätsverleihenden Injektionen aktive Normalsera verwendet, sondern auch nach der Einspritzung inaktivierter Sera, die also keine wirksamen Komplemente mehr enthalten. Dieses auffallende Verhalten hat man sich in folgender Weise zurecht gelegt. Wenn nämlich auch die auf 55--60° erhitzten Komplemente noch als Antigene fungieren können, so mußte man dies wohl als einen Beweis dafür ansehen, daß sie trotz ihrer Unwirksamkeit nicht vollkommen zerstört sein können, sondern daß gerade derjenige ihrer Bestandteile, welcher zur Auslösung der Immunitätsreaktion erforderlich erscheint, noch intakt geblieben sein muß. Man kommt somit auf diesem Wege naturgemäß zu der Annahme, daß die Komplemente zwei verschiedene „Gruppen“ enthalten müssen, an deren eine ihre aktivierende Fähigkeit geknüpft erscheint, während

der anderen Gruppe die antigenen Funktionen zugeschrieben werden müssen.

Nur die erstere Gruppe, die man als ergophore oder, wenn man die Komplementwirkung als eine fermentative anzusehen geneigt ist als zymophore Gruppe bezeichnen kann, geht somit nach diese Auffassung bei dem Inaktivierungsvorgange zugrunde, die antigen Gruppe hingegen bleibt erhalten und kann erst durch viel höher Temperaturen (etwa gegen 80° C) zerstört werden.

Komplementoide.

Ehrlichs Schule bezeichnet diese gewissermaßen verstümmelte Komplemente als Komplementoide.

Nun ist es in einigen besonders günstig liegenden Fällen gelunger zu zeigen, daß solche Komplementoide noch imstande sein könner mit der komplementophilen Gruppe von Ambozeptoren in Verbindun zu treten und durch Verstopfung derselben Hemmungserscheinunge der Hämolyse hervorzurufen, die ihrem Mechanismus nach unseren Schema IV entsprechen würden. Die Komplementoide wirken som prinzipiell ganz analog wie die früher besprochenen Antiambozeptore der komplementophilen Gruppe. Daraus wird man aber den Schlu ableiten dürfen, daß die haptophore Gruppe des Komplements be der Inaktivierung ebenso unverletzt bleibt, wie wir dies soeben für di antigene Gruppe voraussetzen mußten, und unter diesen Umstände liegt gewiß die weitere Annahme außerordentlich nahe, daß dies beiden supponierten Gruppen überhaupt miteinander identisch und ein sind und daß wir also mit gewisser Wahrscheinlichkeit di haptophore Gruppe des Komplements als den Träger seine immunisierenden Eigenschaften auffassen dürfen, der zu Bildung der Antikomplemente Veranlassung gibt. Wie wir gesehe haben, findet diese Vermutung in gewissen Tatsachen, welche die ab geschwächten Formen der Toxine, die Toxoïde, betreffen, eine seh wesentliche Stütze.

Entstehung von Antikomplement nach Einspritzung von Leukozyten.

Noch in anderer Richtung hat übrigens das Studium der Ant komplemente nicht uninteressante Tatsachen zutage gefördert. Es is nämlich Wassermann gelungen, durch Injektion von Exsudatleukozyter die durch sorgfältiges Waschen von den letzten anhaftenden Serum spuren befreit worden waren, Antikomplemente zu erzielen. Und i analoger Weise ist die Entstehung von Antikomplementen auch nac Einspritzung anderen Zellenmateriales beobachtet worden. Nur beiläufi sei übrigens hier noch erwähnt, daß gerade die immunisatorische Er zeugung der Antikomplemente bis vor kurzem als der beste Bewe für die wirkliche Existenz der Komplemente angesehen wurde, die ja wie wir früher gesehen haben, von einer Anzahl von Forschern an gezweifelt worden war.

Allerdings haben nun die Arbeiten der jüngsten Zeit gelehrt, da in dieser Beziehung doch eine gewisse Einschränkung gemacht werde muß. Bereits im Jahre 1902 hatte nämlich Gengou die damals noc wenig beachtete Tatsache gefunden, daß die meisten präzipitinha tigen Sera die Fähigkeit besitzen, Komplement zu binder wenn sie mit den ihnen entsprechenden präzipitablen Substanzen, als jeweilen mit Kasein, Eiweiß, Eigelb usw. zusammengebracht werden. D dieser Vorgang eine auffallende Ähnlichkeit mit der früher besprochene Bindung des Komplements an „sensibilisierte“ rote Blutkörperchen besitz so nahm Gengou an, daß auch bei der Immunisierung mit Eiweiß körpern ein Ambozeptor, eine Substance sensibilisatrice entstehe, welch

Komplementfixation durch Bordetsche Antikörper.

die Fixierung des Komplements an die betreffenden Antigene vermittle („Bordetscher Antikörper“. Siehe Vorlesung XI). Moreschi hat dann diese Erscheinung experimentell weiter verfolgt und ist auf Grund seiner Versuche zu der Auffassung gelangt, daß mindestens ein großer Teil dessen, was man früher als Antikomplementwirkung anzusehen geneigt war, lediglich auf einer Bindung des Komplements an ein Eiweißpräzipitat beruhe, das ja sehr häufig bei der Vermischung eines Immunserums mit seinem Antigen — hier also mit dem komplementhaltigen Normalserum — entsteht. Wenn sich nun auch diese Anschauung, wie Moreschi selbst zeigen konnte, insofern als irrig erwiesen hat, als die Gengousche Komplementbindung zwar regelmäßig bei der Reaktion zwischen Eiweißantigenen und ihren Antikörpern eintritt, aber keineswegs an das Ausfallen des Reaktionsprodukts in Form eines Niederschlages gebunden erscheint, so war doch durch diese Beobachtungen ein neuer Typus antikomplementärer Wirkung zu dem bisher bekannten und von uns besprochenen hinzugekommen, der sich seinem Mechanismus nach toto coelo von ihm zu unterscheiden schien, und es war daher nur berechtigt, wenn Moreschi die Forderung aussprach, es müsse nun die Lehre von den Antikomplementen unter Berücksichtigung der neugewonnenen Erfahrungen einer gründlichen Revision unterzogen werden. Denn es war ja die Existenz wirklicher Antikomplemente hiermit vollkommen in Frage gestellt. Muß man, wie gesagt, die Berechtigung dieses Postulates ohne weiteres zugeben, so lehrt doch andererseits eine nüchterne Erwägung, daß der Unterschied, der zwischen dem Mechanismus dieses neuen Typus der Komplementausschaltung und demjenigen der Ehrlichschen Antikomplemente besteht, denn doch kein so gewaltiger ist, als es vielleicht auf den ersten Blick hin den Anschein haben könnte.

Fragliche Existenz echter Antikomplemente.

Mechanismus der verschiedenen „antikomplementären“ Wirkungen.

Schon seit längerer Zeit haben nämlich Ehrlich und seine Mitarbeiter auf Grund von Tatsachen, die wir hier übergehen müssen, die Anschauung vertreten, daß die Antikomplemente nicht etwa nur eine einzige haptophore Gruppe besitzen, sondern daß sie neben der für das Komplement bestimmten Gruppe noch weitere Komplexe enthalten, die mit anderen Rezeptoren Verbindungen eingehen können, daß sie, mit anderen Worten, nach dem Typus von Ambozeptoren bezw. Polyzeptoren gebaut sind. Es sind also hiernach die Antikomplemente als wahre Ambozeptoren aufzufassen, die sich nur insofern von den durch Einspritzung von Zellen erhaltenen unterscheiden, als ihr Antigen nicht, wie sonst, an der zytophilen, sondern an der komplementophilen Gruppe angreift.

Schließt man sich dieser Auffassung an, so leuchtet zunächst ohne weiteres ein, daß der Mechanismus, nach welchem diese Antikomplemente wirken, im Grunde genau derselbe ist, wie wir ihn bei der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung kennen gelernt haben. In beiden Fällen nehmen ja freie Ambozeptoren das Komplement entweder infolge ihres numerischen Übergewichtes oder infolge ihrer stärkeren Affinität für sich in Anspruch und verhindern es auf diese Weise, mit den sensibilisierten Elementen in Berührung zu treten. Daß es dabei da, wo es sich um die eigentliche Komplementablenkung handelt, die gleiche Gattung von Ambozeptoren ist, welche die geformten Elemente sensibiliert und

welche das Komplement von den letzteren ablenkt, während bei den Antikomplementwirkungen die sensibilisierenden Ambozeptoren von den ablenkenden ihrem Ursprung nach verschieden sind, bildet einen Unterschied, der natürlich für das Wesen dieses Vorganges ohne Bedeutung ist. Aber noch mehr. Es läßt sich leicht einsehen, daß auch die von MORESCHI beschriebene Komplementausschaltung demselben Grundtypus folgt, wenn man bedenkt, daß sie ja ebenfalls durch einen (BORDETschen) Ambozeptor zustande kommt, der das Komplement an den betreffenden Eiweißkörper fesselt (vgl. Fig. 15). Einer Erklärung bedarf dabei nur, woher es kommt, daß dieser Ambozeptor nur in Gegenwart seines Antigens hemmend wirkt, also nur dann, wenn er Gelegenheit findet, sich mit diesem zu vereinigen, hingegen für sich allein nicht imstande ist, das Komplement mit solcher Gier an sich zu reißen, daß eine Hemmung zytolytischer Vorgänge in dem betreffenden

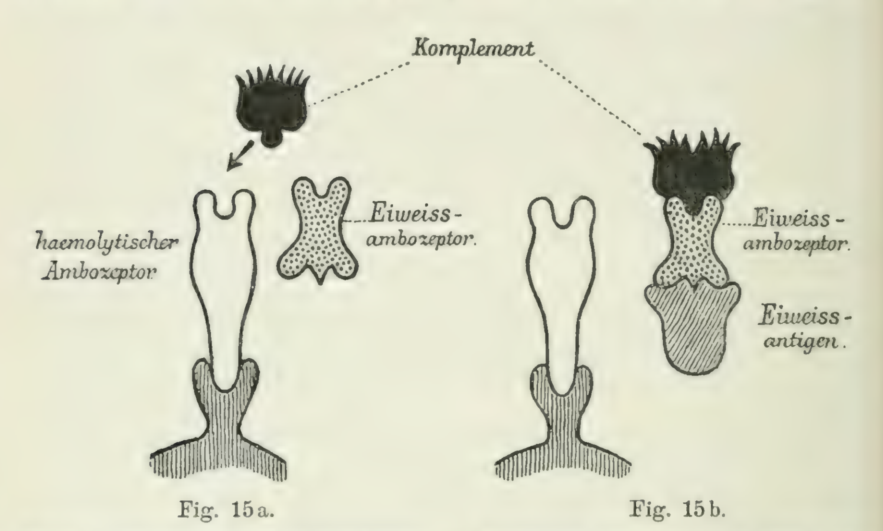


Fig. 15a.

Keine Komplementablenkung bei Fehlen des zum Eiweißambozeptor gehörigen Antigens.

Fig. 15b.

Komplementablenkung bei Gegenwart von Eiweißambozeptor und Eiweiß-antigen.

Gemisch eintritt. Da müssen wir nun auf eine Bemerkung zurückgreifen, die wir bei Besprechung der NEISSER-WECHSBERGschen Komplementablenkung gemacht haben, auf die Bemerkung nämlich, daß bei der Anlagerung eines Ambozeptors an sein Antigen eine Aviditätsveränderung seiner — einstweilen noch unbesetzten — komplementophilen Gruppe eintreten kann. Ist dies bei dem GENGOUschen Eiweißambozeptor der Fall, nimmt seine Affinität zu dem Komplement unter dem Einfluß der Bindung an die betreffenden Eiweißkörper wesentlich zu, dann wird es auch leicht verständlich, warum er nur bei dem Zusammentreffen mit seinem Antigen ablenkend wirken kann, während er für sich allein nicht dazu imstande ist, da dann seine Affinität zu dem Komplement eben nicht stark genug ist. Wie man sieht, hängt hier alles von den Aviditätsverhältnissen der verschiedenen ins Spiel kommenden Ambozeptoren ab.

Soviel dürfte also, wie ich glaube, aus dem oben Auseinandergesetzten klar geworden sein, daß alle drei besprochenen Typen der Komplementausschaltung im Grunde auf denselben Mechanismus zurückzuführen wären: *nämlich auf einen Konkurrenzkampf verschiedener Ambozeptoren um das Komplement*, und daß ihr scheinbar verschiedener Charakter nur durch die Besonderheit der hierbei in Aktion tretenden Ambozeptoren und ihrer Aviditätsverhältnisse bedingt wäre. — Immerhin muß aber zugegeben werden, daß gegenwärtig die Sachlage gegen früher insofern verändert erscheint, als die Existenz echter Antikomplemente in dem ursprünglichen Sinne zum mindesten als unbewiesen gelten muß, während die Komplementablenkung durch BORDETsche Antikörper als zweifellos sichergestellt angesehen werden kann. —

Reaktionsbeschleunigung und -verstärkung.

Im Anschluß an die obigen Erörterungen müssen wir nun noch einer merkwürdigen Beobachtung von FRIEDBERGER und MORESCHI Erwähnung tun, die zuerst außerordentlich rätselhaft erschien, bald aber sich auf Grund der früher auseinandergesetzten Prinzipien in einfacher Weise erklären ließ. Bringt man nämlich irgend ein Antigen — nehmen wir beispielshalber an, Erythrozyten oder Bakterien, — mit einem spezifisch auf dasselbe eingestellten Immunserum *vom Kaninchen* zusammen, digeriert einige Zeit, entfernt dann das überschüssige Immunserum durch Waschen mit Kochsalzlösung und fügt nun ein von einer anderen Tierspezies herrührendes *Antikaninchenserum* (gewonnen durch Immunisierung mit normalem Kaninchenserum) hinzu, so zeigt sich, daß bei Komplementzusatz *nicht nur eine beschleunigte, sondern sogar eine verstärkte Zytolyse auftritt*. Diese Verstärkung der zytolytischen Vorgänge bleibt jedoch aus und *macht einer vollkommenen Hemmung Platz, wenn die zelligen Elemente nicht von dem Überschuß des mit ihnen zusammengebrachten, vom Kaninchen stammenden Immunserums befreit werden, bevor man das Antikaninchenserum auf sie einwirken läßt*.

Die Deutung dieser Beobachtungen ist nicht allzu schwierig. Die mit dem Immunserum digerierten und gewaschenen Zellen haben sich zweifellos mit den entsprechenden Ambozeptoren beladen, enthalten also gewisse Bestandteile des Kaninchenserums, die imstande sind, mit dem nachträglich hinzugefügten Antikaninchenserum unter Präzipitatbildung zu reagieren. Natürlich tritt die letztere in diesem Falle nicht in der freien Suspensionsflüssigkeit, sondern an den sensibilisierten Zellen selbst auf. Da mit dieser Präzipitatbildung aber, wie wir wissen, gleichzeitig auch eine Komplementverankerung verbunden ist, so ist einleuchtend, *daß bei dieser Versuchsanordnung mehr Komplement auf die zelligen Elemente fixiert wird*, als von ihnen bei der einfachen Sensibilisierung, ohne Zusatz des Antikaninchenserums, gebunden wird, und damit erklärt sich die verstärkte und beschleunigte Wirkung ohne weiteres. Sind die Zellen jedoch nicht von dem Immunserum befreit worden, enthält die Suspensionsflüssigkeit also noch Kaninchenserum, dann tritt die Präzipitation bei dem Zusatz des Antikaninchenserums *natürlich nicht nur an den Zellen, sondern in viel stärkerem Grade noch in der Flüssigkeit auf*: damit wird aber ein Teil des Komplementes geradezu von den sensibilisierten Zellen abgelenkt, indem er von den in der Flüssigkeit entstehenden Niederschlägen absorbiert wird, und der Effekt ist dann

natürlich eine Verzögerung oder gar eine vollkommene Hemmung der Zytolyse.

Übrigens hat man analoge Beobachtungen über Reaktionsbeschleunigung und -verstärkung auch bei den opsonischen und agglutinierenden Serumwirkungen machen können und in ganz ähnlicher Weise gedeutet.

Wir haben bereits zu wiederholten Malen darauf hingewiesen, daß die bakteriolytischen und hämolytischen Substanzen der normalen Sera, was ihren Aufbau betrifft, genau den nämlichen Grundtypus aufweisen, der auch den Immunzytolysinen zugesprochen werden muß, daß also die im Verlaufe der Immunisierung auftretenden wirksamen Stoffe des Blutserums durchaus nicht etwa prinzipiell etwas Neues darstellen. Ganz Ähnliches gilt nun auch von den Antizytolysinen. Antikomplemente sind im normalen Blutserum verschiedener Tierspezies zuerst von P. Th. Müller und gleichzeitig von Neisser und Wechsberg nachgewiesen worden und kommen auch in Transsudaten und Exsudaten nicht selten vor; ebenso scheinen unter Umständen Antiambozeptoren im normalen Serum zu finden zu sein. Ja, auch die verschiedensten anderen Arten von Antikörpern hat man im Blute normaler Tiere gelegentlich angetroffen, so z. B. Tetanusantitoxin im Blut von Rindern, Diphtherieantitoxin im Serum von etwa 30 % aller Pferde, Antihämolysine, welche bakterielle Blutgifte zu neutralisieren vermögen, ferner Agglutinine, Präzipitine, eine Reihe von Antifermenten, wie Antitrypsin, Antipepsin, Antilab und dergleichen mehr.

Antizytolysine normaler Sera.

Andere Antikörper normaler Sera.

Man könnte nun vielleicht geneigt sein, anzunehmen, daß diese mannigfaltigen Arten von Antikörpern, die sich in dem Serum normaler Tiere vorfinden, ihre Entstehung denn doch einem unbemerkt verlaufenen Immunisierungsvorgange verdanken könnten. Wenn z. B. Bacterium coli, das ja regelmäßig in jedem tierischen Darmkanal enthalten ist und, wie man weiß, auch ab und zu pathogene Wirkungen zu entfalten vermag, durch viele Sera agglutiniert wird, so wird man in der Tat diese Möglichkeit kaum mit Sicherheit ausschließen können. Ebenso wird man das Vorhandensein von Tetanusantitoxin im Blute älterer Rinder, die ja in ihrem Darmkanal außerordentlich häufig Tetanusbazillen beherbergen, wohl auf eine Einwanderung einzelner Krankheitserreger in die Organe und auf eine Resorption geringer Giftmengen beziehen dürfen, die zur Antitoxinproduktion angeregt haben. Viel unwahrscheinlicher wird diese Annahme jedoch schon in dem oben erwähnten Falle des Diphterieantitoxins, da ein so häufiges Vorkommen diphtherischer Erkrankungen beim Pferde sich wohl kaum der Beobachtung hätte entziehen können. Ganz unmöglich und unhaltbar aber ist eine solche Deutung da, wo die betreffenden Antigene unter natürlichen Verhältnissen überhaupt niemals Gelegenheit finden, mit den entsprechenden tierischen Zellen in Berührung zu treten, wie z. B. für die Hämolysine der Vogelsera, welche Kaninchen- oder Meerschweinchenerythrozyten aufzulösen vermögen, oder für den noch interessanteren, von v. Dungern beobachteten Fall, daß das normale Kaninchenserum einen Antikörper enthält, der gewisse, auf Seeigelspermatozoen wirkende Giftstoffe der Seesterneier neutralisiert. Derartige Tatsachen zwingen unbedingt zu der Annahme, daß die Verwandtschaft, welche die aktiven Stoffe der normalen Sera zu gewissen fremden Antigenen besitzen, nur eine rein zufällige sein kann, und daß dieselben nicht etwa einem Immunisierungsvorgange ihr Dasein verdanken, sondern offenbar

Entstehung der normalen Antikörper.

irgend eine, einstweilen noch nicht näher zu präzisierende Rolle in dem normalen Stoffwechselgetriebe des Organismus zu spielen haben.

Identität der normalen und immunisatorischen Antikörper.

Hieran schließt sich nun noch eine weitere, nicht uninteressante Frage. Sind die normalerweise vorhandenen „Antikörper" identisch mit den immunisatorisch erzeugten oder nicht? Schon WASSERMANN hatte dieses Problem für das normale Diphtherieantitoxin zu lösen versucht und hatte gezeigt, daß dasselbe in keinem wesentlichen Punkte von dem des Immunserums abzuweichen scheint. Für die bakteriolytischen Ambozeptoren des normalen Ziegenserums haben PFEIFFER und FRIEDBERGER den gleichen Nachweis erbracht, und FORD, der unter WASSERMANNS Leitung arbeitete, konnte die Identität der normalen und immunisatorischen Hämagglutinine des Kaninchenserums, wenigstens in bezug auf ihre haptophore Gruppe, außerordentlich wahrscheinlich machen. Da die Art, wie solche Probleme mit Hilfe der spezifischen Antikörper in Angriff genommen werden können, nicht ohne Interesse sein dürfte, so sei es gestattet, dieselbe an einem speziellen Beispiel — wir wählen das von FORD — zu illustrieren. Das Serum vieler normaler Kaninchen agglutiniert Hühnererythrozyten häufig bis zur Verdünnung von 1 : 5. Andererseits erhält man durch Behandlung von Kaninchen mit Injektionen von Hühnerblut leicht ein agglutinierendes Immunserum, das noch in einer Verdünnung von 1 : 60 wirksam erscheint.

Immunisiert man nun Hühner einerseits gegen das normale, agglutinierende Kaninchenserum, andererseits gegen das erwähnte Immunserum, so erhält man auf diese Weise ohne Schwierigkeit zwei Arten von Antiagglutininen, die miteinander identisch sein müssen, wenn ihre respektiven Antigene identisch waren, die hingegen voneinander verschieden sein werden oder sein können, wenn das normale Hämagglutinin von dem Immunagglutinin verschieden ist.

Wir sagten oben absichtlich „verschieden sein können", denn es gibt, wie wir noch sehen werden, Tatsachen, die dafür zu sprechen scheinen, daß unter Umständen auch voneinander in gewissen Eigenschaften abweichende Antigene bei ihrer Einverleibung identische Antikörper zu erzeugen vermögen.

Die Versuchsanordnung, die nun zur Entscheidung unserer Frage einzuschlagen ist, liegt nach dem Gesagten klar vorgezeichnet. Man hat nur nötig, die beiden Antiagglutinine auf jedes der beiden Agglutinine einwirken zu lassen und festzustellen, ob ihre Wirkung eine wechselweise ist oder nicht. Zeigt sich nämlich, daß der Antikörper des normalen Agglutinins unter genauer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse imstande ist, auch das Immunagglutinin zu paralysieren und umgekehrt, so ist die Identität der beiden Agglutinine, wenn auch nicht vollkommen erwiesen, so doch außerordentlich wahrscheinlich gemacht, und in der Tat ist FORD auf diesem Wege zu dem Schlusse gelangt, den wir schon oben vorweggenommen haben, daß nämlich bei dem Vorgang der Immunisierung nicht ein qualitativ neuer Körper gebildet wird, sondern nur eine Vermehrung einer normaliter bereits vorhandenen Substanz stattfindet.

Freilich ist dieser Schluß insofern ein zu weitgehender, als nach der ganzen geschilderten Versuchsanordnung bestenfalls eine Identität der haptophoren Gruppen bei beiden zu vergleichenden Ag-

glutininen behauptet werden kann, während sie im übrigen noch immer große Differenzen aufweisen könnten.

Aviditätsunterschied zwischen normalen und immunisatorischen Antikörpern.

Höchst interessant ist nun in dieser Richtung eine Beobachtung, die KRAUS an einem Toxin anzustellen Gelegenheit hatte, das allerdings auch in anderer Beziehung eine exzeptionelle Stellung einnimmt: an dem bereits früher erwähnten akut wirkenden Toxin des Vibrio Naskin.[1]) Schon das normale Ziegenserum vermag in geeigneter Menge und bei entsprechender Einwirkungsdauer die tödliche Dosis dieses überaus akut wirkenden Bakteriengiftes zu neutralisieren. Während die entgiftende Wirkung des Normalserums aber erst bei einem einstündigen Kontakt mit dem Toxin oder noch später in Erscheinung tritt, zeigt sich die Schutzwirkung eines von der Ziege stammenden Immunserums sofort nach der Mischung, ja tritt auch dann noch ein, wenn das Antitoxin einige Zeit nach dem Toxin eingespritzt wird, so daß das Immunserum also auch ein bereits im Organismus kreisendes Gift unschädlich zu machen vermag. Die folgende kleine Tabelle ist geeignet, diese interessante Tatsache zu illustrieren.

No.	Toxin	Serum	Zeitpunkt der Serumeinspritzung	Effekt
Kan. 1	1,0	1,0 Normal-	Sofort nach Mischung mit dem Toxin	† in 10 Min.
„ 2	1,0	0,05 „	1 Std. nach Mischung	bleibt am Leben
„ 3	1,0	0,05 Immun-	Sofort nach Mischung mit dem Toxin	bleibt am Leben
„ 4	1,0	0,05 „	5 Min. nach der Toxineinspritzung	

Hieraus geht unzweifelhaft hervor, daß die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Toxin und Immunantitoxin eine weit größere ist, als zwischen Toxin und normalem Antitoxin, daß mit anderen Worten das künstlich erzeugte Antitoxin durch eine größere Avidität zu dem Bakteriengifte ausgezeichnet ist. Trotz ihrer funktionellen Identität, die sich in dem spezifischen Neutralisationsvermögen äußert, besitzen also diese beiden Antitoxine doch verschiedene Eigenschaften, indem sie sich mit ungleicher Geschwindigkeit mit dem Vibrionengift verbinden. Was nun diesen speziellen, von KRAUS studierten Fall noch merkwürdiger macht, ist die weitere Tatsache, daß das Immunserum dem Serum normaler Ziegen nicht etwa in quantitativer Hinsicht überlegen war, wie man nach unzähligen Analogien hätte erwarten müssen, sondern daß die giftneutralisierende Dosis des Serums im Verlauf der Immunisierung gänzlich unverändert geblieben war. KRAUS deutet dieses auffällige Faktum dahin, daß das normale Antitoxin, das physiologischerweise von dem Organismus der Ziege produziert wird, bei der Immunisierung nur eine qualitative Änderung im Sinne einer Aviditätssteigerung erfuhr, jedoch nicht in größerer Menge produziert wurde, als unter normalen Verhältnissen.

Ähnliche Aviditätsunterschiede haben LANDSTEINER und REICH auch zwischen normalen und immunisatorischen Hämagglutininen nachweisen können, indem sich nämlich bei Abspaltungsversuchen ergab,

[1]) S. p. 58.

daß die Immunagglutinine von den roten Blutkörperchen bei weitem stärker festgehalten werden und schwerer abtrennbar sind, als die entsprechenden Substanzen der normalen Sera, *also auch mit stärkerer Avidität zu ihren Antigenen begabt sein müssen.*

Da solche Aviditätsunterschiede kaum anders als durch Differenzen im chemischen Aufbau oder im physikalischen Zustande der betreffenden Stoffe zu erklären sein dürften, so ist einleuchtend, *daß hiernach von einer strengen Identität der normalen und der Immunprodukte der Sera nicht mehr die Rede sein kann,* zumal Landsteiner und Reich in jüngster Zeit auch noch gewisse andere Unterschiede zwischen ihnen aufgedeckt haben, welche die Hitzebeständigkeit, die Absorptionsfähigkeit durch Kasein usw. betreffen.

Aviditätssteigerung im Verlauf der Immunisierung.

Damit soll nun aber keineswegs gesagt sein, daß nicht doch innige *genetische Beziehungen* zwischen diesen Stoffen vorhanden sind. Denn, wie Kraus und Doerr und P. Th. Müller nachgewiesen haben, bestehen auch zwischen den aus verschiedenen Phasen der Immunisierung stammenden Immunprodukten selbst beträchtliche Aviditätsdifferenzen, die speziell bei den Agglutininen in den jeweiligen Absorptionsquotienten sehr deutlich zum Ausdruck kommen. So wurden z. B. aus fünf verschiedenen Proben von Immunserum, die nach 1 bis 5maliger Bakterieneinspritzung entnommen und stets auf ungefähr gleichen Gehalt von 100—1000 Agglutinineinheiten verdünnt worden waren, durch eine gegebene Quantität von Typhusbazillen folgende Agglutininmengen absorbiert.

Zahl der Injektionen	Zahl der zur Absorption dargebotenen A.-E.	% absorbiert
1		17
2		45
3	100—1000	45
4		63
5		98

Wie man aus dieser kleinen Tabelle entnimmt, steigt also die Vollständigkeit der Absorption ceteris paribus mit der Anzahl der Injektionen ganz beträchtlich an, *was natürlich nur auf die im Verlauf der Immunisierung immer stärker werdende Affinität der Immunprodukte zu den Antigenen bezogen werden kann.* Auch während der Immunisierung ändert sich also die Beschaffenheit der neugebildeten Antikörper fortwährend, *so daß somit ein kontinuierlicher Übergang von den normalen Serumstoffen zu den avidesten Immunprodukten zu bestehen scheint* und die gefundenen Differenzen ihre prinzipielle Bedeutung verlieren. Nach Untersuchungen von Landsteiner und seinen Schülern nimmt übrigens auch die *Spezifität* der Immunprodukte im Verlauf der Immunisierung zu, eine Tatsache, die man vielleicht mit der eben besprochenen Aviditätssteigerung in Beziehung bringen darf. Man darf wohl mit P. Th. Müller annehmen, daß es sich dabei um eine Art von Anpassungsvorgang handelt, durch den sich die antikörperproduzierenden Zellen immer präziser auf die Reaktion mit den einverleibten Antigenen einstellen, also um das Ergebnis einer

fortgesetzten Übung und Trainierung der Zellen in ganz bestimmter Richtung. *Daß diese Übung und die daraus hervorgehende Anpassung am deutlichsten ausgeprägt sein mußte, wenn die Zellen in der intensivsten Tätigkeit begriffen waren, mit der Abnahme derselben aber geringer werden mußte*, war nur eine einfache Konsequenz dieses Gedankenganges, die sich in der Tat nun auch im Experiment verifizieren ließ. Denn es konnte gezeigt werden, daß wenigstens in den ersten Stadien der Immunisierung, wo die Vorgänge noch regelmäßig verlaufen und nicht durch Ermüdungsvorgänge und andere störende Momente unterbrochen werden, *ein ausgesprochener Parallelismus zwischen der Intensität der Antikörperproduktion — gemessen durch die Höhe des Serumtiters — und den Aviditäten der gelieferten Immunkörper besteht*, wie ihn z. B. die folgende kleine Tabelle von Busson deutlich erkennen läßt, welche die Durchschnittswerte einer großen Anzahl von Versuchen wiedergibt.

Titerhöhe [Agglutinineinheiten]	500—5000	5000—10000	10000—20000	20000—40000	40000—70000
Absorptionsquotienten (Durchschnittswerte)	0,23	0,47	0,50	0,61	0,79

Aus dieser Zusammenstellung ist auf den ersten Blick ersichtlich, wie bedeutend die Aviditätswerte mit steigendem Serumtiter anwachsen.

Aber nicht nur in den *Durchschnittswerten*, die von *einer größeren Anzahl von Tieren* stammen, zeigte sich dieser Parallelismus, auch beim *Einzelindividuum* ließ sich das gleichzeitige Steigen und Fallen der Titerkurven und Aviditätskurven oft außerordentlich schön demonstrieren, wofür die nachfolgende graphische Darstellung einen guten Beleg bietet.

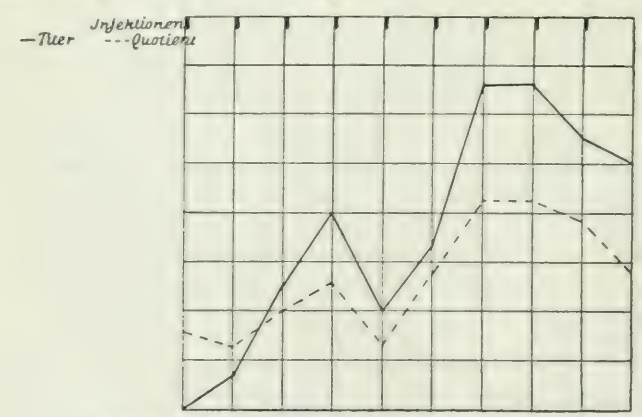


Fig. 16. Parallelismus von Titer- und Aviditätskurven.

Nach alledem darf man wohl die normalen und die in den verschiedenen Stadien der Immunisierung ge-

bildeten Serumstoffe als Produkt einer und derselben, wenn auch durch äußere Einwirkungen modifizierbaren Zellfunktion auffassen, die nur durch die einseitige Inanspruchnahme bei der wiederholten Antigeneinspritzung eine quantitative Steigerung erfährt.

Einheitlichkeit der antigenetischen Zellfunktion.

Literatur.

METSCHNIKOFF, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895.
BORDET, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895, 1896.
Ders., Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898.
v. DUNGERN, Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 20.
EHRLICH und MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr., I—IV. Mitteilung über Hämolysine, 1899, 1900, 1901.
GRUBER, Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 48 u. 49.
EHRLICH, Schlußbetrachtungen. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther., Bd. VII, Wien 1901.
EHRLICH und MARSHALL, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 25.
NEISSER, M. und WECHSBERG, Münch. med. Wochenschr., 1901.
WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., 1901.
MORESCHI, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 37, 1905; Nr. 4, 1906.
MÜLLER, P. TH., Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901.
v. DUNGERN, Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. I, 1901.
PFEIFFER und FRIEDBERGER, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 1.
FORD, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XL, 1902.
MÜLLER, P. TH., Arch. f. Hyg., Bd. LXIV, 1907.
LANDSTEINER und REICH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LVIII, 1907.
BUSSON, P. TH. MÜLLER und RINTELEN, Zeitschr. f. Immunit. f. Bd. III, 1909.

XVI. Agglutinine und Präzipitine.

Wie wir im vorhergehenden Kapitel den Mechanismus der Ambozeptorwirkung und ihrer antagonistischen Hemmungsvorgänge analysiert haben, so müssen wir nun auch auf zwei andere biologisch höchst wichtige Immunreaktionen näher eingehen: nämlich auf die Präzipitation und Agglutination.

Präzipitate.

Wir hatten ausgeführt, daß man nicht selten bei der Vermischung von Immunseris mit ihren zugehörigen Antigenen spezifische Niederschläge, Präzipitate, auftreten sieht, die, wie leicht nachzuweisen ist, aus einer Verbindung von Antigen mit dem wirksamen Agens des Immunserums bestehen. Man hat nun des weiteren zu ermitteln gesucht, in welchem Ausmaße sich denn diese beiden Bestandteile an dem Fällungsvorgang beteiligen, in welchen quantitativen Verhältnissen sie also in das entsprechende Präzipitat eingehen, und ist da zu sehr überraschenden Resultaten gelangt.

Quantitative Beteiligung von Präzipitin und Antigen an dem Präzipitat.

Schon die von uns hervorgehobene außerordentliche Empfindlichkeit der Präzipitinreaktionen, die es unter Umständen gestattet, Eiweißkörper, z. B. Blutspuren, noch bei einer Verdünnung von 1:50000 mit Sicherheit durch die entstehende Fällung nachzuweisen, ließ es nicht sehr wahrscheinlich erscheinen, daß hier das Antigen — also die hochgradig verdünnte Eiweißlösung — viel zur Entstehung des spezifischen Niederschlages beitragen könnte, sondern legte vielmehr die Annahme nahe, daß das Präzipitat wohl der Hauptmasse nach aus dem Immunserum selbst herstammen müsse. Moll hat dann diese Vermutung durch einen instruktiven Versuch zur Gewißheit erhoben.

Er vermischte zu diesem Zwecke eine größere Quantität wirksamen Immunserums mit der hochgradig verdünnten Lösung des betreffenden Antigens — es handelte sich um Serumglobulin — brachte den nach einiger Zeit entstandenen Niederschlag aufs Filter und bestimmte dessen Gewicht zu 0,0724 g. Da nun aber die zu diesem Versuche dienende Globulinlösung im ganzen nur 0,0074 g Eiweiß enthalten hatte, so ist ohne weiteres klar, daß das Präzipitat hier zum allergrößten Teile aus dem Immunserum hergerührt haben mußte, während das Antigen, das Globulin, das zur Immunisierung benutzt worden war, nur einen minimalen Beitrag dazu geliefert haben konnte.

Man hat versucht, dieser Tatsache — der übrigens keine allgemeine Gültigkeit zuzukommen scheint, da ja z. B. bei der Fällung des Kaseins durch Laktoserum das Antigen die Hauptmasse des Niederschlags ausmacht — dadurch besonders prägnanten Ausdruck zu geben, daß man sagte, das Immunserum verhalte sich bei der Präzipitinreaktion lediglich passiv, während das aktive

fällende Agens durch das Immunisierungsmaterial, also das Antigen, dargestellt werde. Ich muß jedoch gestehen, daß mir diese Ausdrucksweise wenig glücklich erscheint. Denn solange wir nicht ganz genau über den Mechanismus der Präzipitinreaktionen im klaren sind — und wir werden im Verlaufe dieser Vorlesung noch sehen, daß wir von diesem Ziele noch weit entfernt sind — solange ist es offenbar vollkommen willkürlich, welche der beiden miteinander in Reaktion tretenden Substanzen wir als die fällende, welche wir dagegen als die gefällte betrachten wollen. Pflegen wir ja doch auch sonst in der Chemie keinen derartigen Unterschied zu machen und sehen uns nicht veranlaßt von zwei Stoffen, die miteinander einen Niederschlag geben, dem einen eine aktive, dem anderen eine passive Rolle zu vindizieren.

Bau der Präzipitine und Agglutinine.

Die Berechtigung dieser Auffassung wird noch einleuchtender hervortreten, wenn wir die höchst merkwürdigen Analogien betrachten, die in dem Bau der Präzipitine einerseits, der Präzipitinogene (= präzipitablen Substanzen) andererseits zu bestehen scheinen. Wir haben bereits in der vorhergehenden Vorlesung die Tatsachen kennen gelernt, die bei der Inaktivierung der Komplemente beobachtet werden und die für die Existenz einer besonderen „haptophoren" und einer davon verschiedenen „ergophoren" Gruppe im Komplementmolekül sprechen.

Inaktivierung durch Hitze.

Ganz ähnlich wie dieses letztere lassen sich nun auch die Präzipitine und — wir wollen es gleich hinzufügen — auch die Agglutinine durch Erhitzung auf höhere Temperaturen „inaktivieren". TSCHISTOVITSCH, E. P. PICK, P. TH. MÜLLER, KRAUS und PIRQUET u. a. haben diese wichtige Tatsache an den verschiedensten präzipitinhaltigen Serumarten festgestellt und haben die Inaktivierungstemperatur je nach den Umständen zwischen 58° und 70—75° C schwankend gefunden.

durch chemische Eingriffe.

Aber auch die verschiedensten chemischen Eingriffe, die Einwirkung von Salzen, Säuren, Alkalien, von Formol, gesättigter Harnstofflösung und dergleichen mehr, haben denselben Effekt und führen mehr oder minder rasch zu einer Inaktivierung der wirksamen Substanzen.

Hemmungswirkung inaktiver Sera.

Der Verlust der fällenden Eigenschaften ist nun aber nicht die einzige Veränderung, die an dem erhitzten oder anderweitig geschädigten Immunserum zu beobachten ist. EISENBERG und VOLK, P. TH. MÜLLER und KRAUS und PIRQUET haben nämlich sowohl für die Präzipitine wie für die Agglutinine den Nachweis erbracht, **daß dieselben gleichzeitig mit dem Verlust ihrer Wirksamkeit eine ganz neue Eigenschaft erwerben, nämlich die Eigenschaft, die Wirkung frischen, nicht erhitzten Agglutinins bezw. Präzipitins zu hemmen.**

Cholerafiltrat	Choleraserum inaktiv	Choleraserum aktiv	Wirkung
5 ccm	0,5 ccm	—	Kein Niederschlag
5 „	0,5 „	0,5 ccm	„ „
5 ccm	0,5 ccm	—	Kein Niederschlag
5 „	0,5 „	1,0 ccm	„ „
5 ccm	1,0 ccm	—	Kein Niederschlag
5 „	1,0 „	1,0 ccm	„ „
5 ccm	—	0,5 ccm	**Typische Fällung**

Obige kleine Tabelle, welche der Arbeit von KRAUS und PIRQUET entnommen ist, mag diese Verhältnisse veranschaulichen. Der darin wiedergegebene Versuch bezieht sich auf die Niederschlagsbildung, die bei der Vermischung von Choleraimmunserum mit dem bakterienfreien Filtrat einer älteren Cholerabouillonkultur eintritt, also auf die spezifischen KRAUSschen Bakterienpräzipitate.

Mechanismus der Hemmungswirkung.

Natürlicherweise hat man sich im Anschluß an diese merkwürdigen Beobachtungen sofort die Frage vorgelegt, auf welche Weise denn die hemmende Wirkung der inaktivierten Immunsera zustande kommt, und ist nun auch tatsächlich auf Grund von ingeniösen Versuchen zu einer befriedigenden Beantwortung dieser Frage gelangt.

Zunächst waren zwei verschiedene Möglichkeiten denkbar, wie das inaktivierte Immunserum hemmend auf den Vorgang der Präzipitation einwirken konnte. Es konnte nämlich der Angriffspunkt der Hemmungswirkungen entweder an dem Präzipitin des hinzugefügten intakten Immunserums oder aber an der präzipitablen Substanz, an dem Präzipitinogen, gelegen sein. Ein einfaches Experiment gestattete, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu entscheiden. Mischte man — um bei dem eben angeführten Beispiel zu bleiben — 0,5 ccm aktiven Choleraserums mit 0,5 ccm des inaktivierten, ließ die Mischung eine Zeitlang stehen, und setzte dann 5 ccm des Cholerafiltrates hinzu, so trat, wie wir bereits wissen, keine Niederschlagsbildung ein, das aktive Präzipitin konnte somit nicht zur Wirkung gelangen. Wurden jedoch zu diesem Gemische weitere 10 ccm Cholerafiltrat hinzugesetzt, so bildete sich ein typisches Präzipitat. Was folgt nun aber aus dieser — auch an anderen Präzipitinen bestätigten Beobachtung? Da der nachträgliche Zusatz eines Filtratüberschusses zu einer Niederschlagsbildung führte, so mußte also wohl in dem anscheinend unwirksamen Gemische von 0,5 ccm aktivem, 0,5 ccm inaktivem Serum und von 5 ccm Filtrat freies Präzipitin vorhanden sein, denn sonst wäre es nicht denkbar, daß das im Überschusse hinzugefügte Präzipitinogen zur Fällung gebracht worden wäre. War dies aber der Fall, war in der Tat das Präzipitin in dem unwirksamen Gemische im freien und aktiven Zustande zugegen, dann konnte es nur an dem präzipitierbaren Komplex gelegen haben, wenn trotzdem vor Zusatz des überschüssigen Filtrates kein Niederschlag auftrat, mit anderen Worten, die Wirkung des inaktivierten hemmenden Serums konnte sich nur auf die präzipitablen Substanzen des Cholerafiltrates erstreckt haben, nicht aber auf das Präzipitin des Immunserums. Das Präzipitinogen mußte also durch das hemmende Serum derart beeinflußt worden sein, daß es nicht mehr durch aktives Präzipitin gefällt werden konnte. Wie aber hat man sich diese Beeinflussung vorzustellen?

Wirkung auf die präzipitable Substanz.

Aus rein technischen Gründen ist es vorteilhaft, diese Frage nicht an den Präzipitinen, sondern an den sich in dieser Beziehung ganz analog verhaltenden Agglutininen zu studieren.

Verlust der Agglutinierbarkeit.

Bringt man nun etwa Typhusbazillen mit einem inaktivierten, also nicht mehr agglutinierend wirkenden Typhusimmunserum zusammen, läßt die beiden eine Zeitlang bei 37° C aufeinander einwirken und befreit dann die Bazillen durch ausgiebiges Zentrifugieren wieder von der Flüssigkeit, so findet man, daß diese Bazillen durch wirksames Immunserum nicht mehr agglutiniert werden. Das heißt aber mit anderen Worten, daß die Veränderung, die mit den

Bazillen bei der Berührung mit dem inaktiven Serum vor sich geht und die den Verlust ihrer Agglutinierbarkeit bedingt, nicht an die Anwesenheit des Serums geknüpft erscheint, sondern an den Bazillen fortbesteht, auch wenn dasselbe wieder entfernt wurde. Materiell gesprochen, bedeutet dies aber nichts anderes, als daß die Bazillen das hemmende Agens des inaktivierten Immunserums gebunden oder absorbiert haben und auch nach ihrer Trennung von der Flüssigkeit noch weiterhin festhalten.

Welcher Natur kann nun aber dieses hemmende Agens, das wir uns nach dem eben Gesagten offenbar mit gewissen Affinitäten zu den entsprechenden Antigenen ausgestattet denken müssen, wohl sein?

Eisenberg und Volk haben in ihrer bereits mehrfach zitierten Arbeit einen interessanten Versuch mitgeteilt, der geeignet ist, ein helles Licht auf diese Frage zu werfen. Wurde nämlich in ähnlicher Weise, wie wir das in einer früheren Vorlesung ausführlich besprochen haben, die agglutininbindende Kraft einerseits der normalen, andererseits der durch den Kontakt mit Inaktivserum veränderten Typhusbazillen bestimmt, so fand sich das folgende höchst interessante Ergebnis:

Serumverdünnung (aktiv)	Absorptionskoeffizient der normalen Bakterien	Absorptionskoeffizient der inagglutinablen Bakterien
1000	$^{20}/_{20} = 1{,}0$	$^{19}/_{20} = 0{,}95$
100	$^{16}/_{20} = 0{,}8$	$^{13}/_{20} = 0{,}65$
2	$^{11}/_{20} = 0{,}55$	$^{2}/_{20} = 0{,}10$

Verlust des Absorptionsvermögens.

Die inagglutinablen Typhusbazillen hatten hiernach nicht unerheblich an ihrem Absorptionsvermögen für das Agglutinin eingebüßt. Betrug der Absorptionskoeffizient, d. h. das Verhältnis der gebundenen zu der gesamten vorhandenen Agglutininmenge, bei einer bestimmten Verdünnung des aktiven Immunserums für die normalen Bazillen $^{11}/_{20}$, war somit von denselben mehr als die Hälfte des dargebotenen Agglutinins absorbiert worden, so hatte der Koeffizient für die veränderten Bazillen nur den Wert von $^{2}/_{20}$, und die Menge des gebundenen Agglutinins betrug somit nur $^{1}/_{10}$ der zur Verfügung stehenden Gesamtmenge.

Hält man nun diese beiden Tatsachen, nämlich einerseits den Verlust an bindender Kraft, welchen die Bazillen unter dem Einflusse des hemmenden Serums erfahren, und andererseits die hierbei offenbar eintretende Bindung der hemmenden Substanzen an die Mikrobenleiber gegeneinander, so liegt es außerordentlich nahe, zwischen ihnen einen engen ätiologischen Zusammenhang zu vermuten und also anzunehmen, daß die Bazillen nur deshalb weniger Agglutinin zu absorbieren imstande sind, weil sie bereits die hemmenden Substanzen aus dem inaktivierten Serum aufgenommen haben.

Diese Erkenntnis führt aber sofort zu der weiteren Schlußfolgerung, daß dann offenbar die Agglutinine an demselben Punkte der Bazillenleiber angreifen müssen, wie die besagten hemmenden Substanzen, da es nur unter dieser Voraussetzung begreiflich erscheint, wieso eine Absorption der letzteren die Aufnahmefähigkeit der Bazillen für Agglutinine zu beeinträchtigen vermag. Wenn nun aber Agglutinine und hemmende

Substanz an den gleichen Rezeptoren der Mikrobenleiber angreifen, dann müssen sie offenbar gleichgeartete haptophore Gruppen besitzen, und dies wird am leichtesten verständlich, wenn man die Annahme macht, daß die hemmenden Stoffe nichts anderes sind als Agglutinine, die durch die Inaktivierung ihre „ergophore" Gruppe verloren haben, aber ihre „haptophore" Gruppe sogar mit gesteigerter Avidität begabt, beibehalten haben.

Agglutinoide und Präzipitoide.

Daß diese Auffassung die richtige ist, hat man in der Tat durch verschiedenartige Experimente dartun können. Zunächst hat man gezeigt, daß normales Serum, das entweder keine oder doch nur äußerst geringe Mengen von Präzipitinen oder Agglutininen enthält, beim Erhitzen auch keine hemmenden Eigenschaften annimmt, eine Tatsache, die im Lichte der eben auseinandergesetzten Anschauung nur selbstverständlich erscheint, da ja die hemmenden Substanzen nach derselben direkte Abkömmlinge der Agglutinine und Präzipitine darstellen.[1])

Aber noch mehr. Es gelang nämlich, geradezu die Probe auf das Exempel zu machen und auch dem Immunserum seine Hemmungswirkung zu rauben, und zwar dadurch, daß man es vor der Inaktivierung mit seinen entsprechenden Antigenen zusammenbrachte und auf diese Weise die Agglutinine bezw. Präzipitine durch Absorption aus demselben entfernte. Daß ein in dieser Art vorbehandeltes Immunserum beim nachträglichen Erhitzen keine hemmenden Eigenschaften mehr erwirbt, ist wohl der beste Beweis dafür, daß diese letzteren in der Tat von Derivaten der Agglutinine und Präzipitine ausgehen.

Die Inaktivierung dieser Immunsera stellt sich somit prinzipiell als ein ganz analoger Vorgang dar, wie die von uns bereits ausführlich besprochene Inaktivierung der Komplemente und Toxine, und führt auch zu einem ganz entsprechenden Resultate, nämlich zu einer Zerstörung der ergophoren, die Wirkung vermittelnden Gruppe bei erhaltenem Bindungsvermögen der haptophoren Komplexe. Ja, die Ähnlichkeit geht sogar noch weiter, indem wir ja gesehen haben[2]), daß auch von den inaktivierten Komplementen, den sog. Komplementoiden, unter Umständen analoge Hemmungswirkungen ausgehen können, wie von den Agglutinoiden und Präzipitoiden, Hemmungswirkungen, die im wesentlichen darin begründet sein dürften, daß die Affinität der inaktivierten Substanzen zu den ihnen entsprechenden haptophoren Gruppen meist größer zu sein pflegt, als die der intakten Komplemente, Agglutinine und Präzipitine.

Bindende und fällbare Gruppe der Antigene.

Von größtem Interesse ist es nun, daß nicht nur die bisher allein in Betracht gezogenen wirksamen Stoffe der Immunsera einen derartig komplexen Bau erkennen lassen, sondern daß man auf dem Wege der Inaktivierungsversuche auch für die entsprechenden Antigene zu der

---

[1]) Ausnahmen von dieser Regel scheinen nur zu bestehen, wenn die normalen Sera bereits größere Agglutininmengen enthalten, was aber wiederum mit der Theorie in Übereinstimmung steht.

[2]) Siehe Kapitel XIII.

gleichen Anschauung gelangt ist und eine „bindende“ und eine „fällbare“ Gruppe unterscheiden muß. Auch hier — wie bei den meisten anderen biologisch wirksamen Substanzen von komplexer Natur — pflegt die bindende, „haptophore“ Gruppe die größere Resistenz gegenüber thermischen und chemischen Eingriffen zu besitzen, während die fällbare Gruppe leichter zerstört wird. Derartig „inaktivierte“ Antigene vermögen dann zwar noch die betreffenden Antikörper zu binden und zu absorbieren, werden durch dieselben aber nicht mehr sichtlich in dem Sinne einer Agglutination oder Niederschlagsbildung beeinflußt.

Einfluß des Salzgehaltes auf die Agglutination.

Abgesehen von der Intaktheit der betreffenden funktionell wichtigen Gruppen der Antigene und Antikörper, welche die Grundbedingung für den Eintritt der Immunitätsreaktionen darstellt, ist nun aber deren Zustandekommen noch von einem weiteren Faktor abhängig, nämlich von dem *Salzgehalt* des Mediums, in dem sich die Vorgänge abspielen.

Um die wichtige Rolle, welche den Salzen bei der Bakterienagglutination zukommt, zu erweisen, hat Joos folgenden interessanten Versuch angestellt. Eine dichte Aufschwemmung lebender Typhusbazillen wurde in einen kleinen sterilisierten Dialysator gebracht und gegen einen langsamen Strom destillierten Wassers dialysiert. Auf diese Weise gelingt es binnen kurzem, „salzfreie“ Typhusbazillen zu erhalten, die im übrigen ihre vitalen Eigenschaften vollkommen bewahrt haben, unter dem Mikroskope, im hängenden Tropfen beobachtete, lebhafte Beweglichkeit zeigen, auf den üblichen Nährböden in der gewohnten Weise zu Kolonien auskeimen und auch die typischen Färbungsreaktionen in unverändertem Maße darbieten.

Setzt man nun zu diesen salzfreien Bakterien ein hochwertiges, aber ebenfalls dialysiertes Typhusimmunserum hinzu, das unter gewöhnlichen Verhältnissen, d. h. bei Anwesenheit von Salzen, momentane Agglutination hervorrufen würde, so bemerkt man, *daß die Mischung selbst nach 24—48stündigem Stehen vollkommen homogen und gleichmäßig trübe geblieben ist* und auch bei weiterem Serumzusatz keine Ausflockung der Bakterien erkennen läßt. *Dagegen tritt sofortige Agglutination ein, wenn dem Gemische eine Spur von Kochsalzlösung hinzugefügt* wird, ein Beweis dafür, daß tatsächlich neben den beiden spezifischen Substanzen, nämlich dem Agglutinin des Serums und der agglutinierbaren Substanz der Bakterienleiber, auch eine nicht spezifische, das Salz, für das Zustandekommen der Reaktion unerläßlich ist.

Welche Rolle spielt nun aber das Kochsalz bei der Agglutination?

Bindung des Agglutinins bei Salzmangel.

Es läßt sich ohne Schwierigkeit zeigen, daß die *Bindung des Agglutinins an die Bakterien auch bei Abwesenheit des Salzes in vollkommen typischer Weise erfolgt.* Man braucht zu diesem Zwecke nur die homogen gebliebene Mischung von salzfreiem Serum und Bakterien ausgiebig zu zentrifugieren und nun einerseits den Bodensatz, andererseits die klare Flüssigkeit näher zu untersuchen. Hat man die Serummenge nicht zu groß gewählt, so enthält die Flüssigkeit nach der Entfernung der Bakterien kein Agglutinin mehr, denn Zusatz von gewöhnlichen Typhusbazillen und etwas Kochsalzlösung ruft keine Agglutination hervor. Dagegen tritt sofort typische Flockenbildung auf, wenn die abzentrifugierten Bakterien in Wasser aufgeschwemmt und mit einer Spur Salz versetzt werden, woraus folgt, *daß sie sich in der Tat mit dem Agglutinin beladen haben müssen.*

Solange sich alles im salzfreien Medium abspielt, unterscheiden sich diese agglutininbeladenen Typhusbakterien in keiner Weise von normalen. Erst in dem Momente, wo das Kochsalz auf sie einwirkt, tritt wie mit einem Schlage jene tiefgreifende Veränderung ein, welche zur sofortigen Immobilisierung der Bakterien führt und sie in Form des bekannten flockigen Niederschlages sich abscheiden läßt.

Chemische Theorie der Salzwirkung.

Es ist nicht zu leugnen, daß dieser Vorgang die größte Ähnlichkeit mit den so ungemein häufigen *chemischen Fällungsreaktionen* besitzt, die dadurch zustande kommen, daß beim Vermischen zweier an sich löslicher Substanzen eine neue, unlösliche Verbindung entsteht, die sich dann eben in Flocken absetzt, und Joos hat denn auch durch eine Reihe von Experimenten den Nachweis zu erbringen gesucht, *daß das Kochsalz von den agglutininbeladenen Bakterien tatsächlich chemisch gebunden wird.*

Erst durch die Einwirkung des Salzes entsteht nach dieser Vorstellung aus der wasserlöslichen Verbindung von Agglutinin und agglutinierbarer Substanz jene unlösliche Substanz, deren Abscheidung eben das Wesen der Agglutination ausmachen soll, eine Annahme, die allerdings durch den von Friedberger erbrachten Nachweis, daß nicht nur Kochsalz, sondern eine große Anzahl anderer Salze, ja selbst gewisse organische Kristalloide, wie Asparagin oder Traubenzucker, die gleiche Wirkung entfalten, sehr an innerer Wahrscheinlichkeit verloren hat.

Physikalisch-chemische Theorie der Salzwirkung.

Dieser *chemischen* Deutung des Agglutinationsphänomens, die natürlich mit entsprechenden Modifikationen auch auf die Präzipitationsvorgänge übertragen werden kann, hat sich nun von Anfang an eine *physikalische bzw. physikalisch-chemische Theorie* an die Seite gestellt, die gerade in der letzten Zeit immer mehr Anhänger gewonnen hat und aus diesem Grunde wohl eine eingehendere Darstellung verdient. Auch bei dieser Theorie spielt, wie billig, die Salzwirkung eine ganz besondere Rolle, nur ist dieselbe von ganz anderer Art, als bei der chemischen Theorie.

Um verständlich zu machen, worum es sich bei dieser physikalisch-chemischen Betrachtungsweise der Immunitätsreaktionen handelt, müssen wir etwas weiter ausholen.

Bekanntlich enthalten fast alle tierischen und pflanzlichen Gewebe und Flüssigkeiten neben *kristalloiden* Substanzen auch mehr oder minder beträchtliche Mengen von *Kolloiden*, unter denen als die biologisch wichtigsten nur die Eiweißkörper und gewisse hochmolekulare Kohlehydrate, wie das Dextrin und das Glykogen, erwähnt sein mögen. Da infolgedessen alle vitalen und auch viele in vitro ablaufenden biologischen Vorgänge sich *entweder unter direkter Beteiligung kolloider Substanzen oder doch wenigstens bei Gegenwart von Kolloiden abspielen*, so hat man in den letzten Jahren dieser merkwürdigen Gruppe von chemischen Stoffen seine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und sich eingehend mit ihren zum Teil sehr auffallenden Eigenschaften beschäftigt.

Eigenschaften der Kolloide.

Abgesehen von dem grundlegenden Kriterium der *kolloiden* Substanzen, das bereits ihr Entdecker Graham zu ihrer Abtrennung von den Kristalloiden benutzt hatte, nämlich von der *mangelnden Diffusionsfähigkeit*, hat man im Laufe der Zeit noch eine Anzahl von anderen wichtigen und charakteristischen Merkmalen derselben kennen gelernt, von denen nur die hauptsächlichsten hier angeführt werden sollen.

1. Während die Lösungen kristalloider Stoffe einen von der Anzahl der gelösten Moleküle abhängigen osmotischen Druck entwickeln und dementsprechend auch eine beträchtliche Gefrierpunkterniedrigung und Siedepunkterhöhung aufweisen, sind diese osmotischen Eigenschaften bei den kolloidalen Lösungen so wenig ausgeprägt, daß man sich überhaupt noch nicht darüber einigen konnte, ob sie wirklich den Kolloiden als solchen zukommen oder ob sie etwa nur von geringen, schwer zu beseitigenden Verunreinigungen derselben mit kristalloiden Substanzen herrühren.

2. Die kolloidalen Lösungen zeigen das TYNDALLsche Phänomen, d. h. sie zerstreuen einfallendes Licht derart, daß es sich bei der Untersuchung als polarisiert erweist, eine Tatsache, die darauf hindeutet, daß die Lichtwellen beim Durchgang durch diese Flüssigkeiten Reflexionen erleiden. Lösungen von Kristalloiden zeigen dieses Verhalten nicht, sondern erweisen sich, wie man sich ausdrückt, als „optisch leer". Wir kommen auf die Bedeutung des TYNDALLschen Phänomens sofort zurück.

3. Ferner zeigen die kolloidalen Lösungen das Phänomen der Kataphorese, d. h. wenn man sie zwischen zwei Platinelektroden bringt, die mit einer Batterie von hoher Spannung verbunden sind, so tritt eine — von der elektrolytischen Ionenwanderung streng zu unterscheidende — Wanderung oder ein Transport der Kolloide nach einer der beiden Elektroden hin ein, wo es dann zu einer Abscheidung oder wenigstens zu einer Ansammlung der betreffenden Stoffe kommt.

4. Endlich besitzen die kolloidalen Lösungen die gerade für unsere Fragen höchst wichtige Eigenschaft, durch Zusatz geringer Mengen von Elektrolyten — besonders von Salzen — ausgeflockt zu werden.

Wesen des kolloidalen Zustandes.

Auf Grund aller dieser zunächst scheinbar miteinander nicht in Zusammenhang stehenden Eigenschaften ist man nun zu einer theoretischen Vorstellung über das Wesen des kolloidalen Zustandes gelangt, die allerdings heute noch nicht unbestritten dasteht, aber doch zweifellos die größte Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen darf, eine Vorstellung, die besonders BREDIG entwickelt und experimentell zu stützen gesucht hat.

Wir haben bereits angedeutet, daß der Eintritt des TYNDALLschen Phänomens bei den kolloidalen Lösungen den Schluß gestattet, daß das Licht bei seinem Durchgang durch dieses Medium Reflexionen erleiden müsse. Da nun, wie wir wissen, in den echten Lösungen der Kristalloide keine Gelegenheit zu derartigen Reflexionen geboten ist, so bleibt nichts übrig als die Annahme, daß die kolloidalen Flüssigkeiten kleinste Teilchen enthalten, an denen die Ätherwellen reflektiert werden, daß sie also mit anderen Worten, trotz ihrer scheinbaren Homogenität nicht wirklich homogene, echte Lösungen darstellen, sondern nur Suspensionen von allerdings ganz außerordentlich feinen Partikelchen.

Kolloidal-Flüssigkeiten und Suspensionen.

Tatsächlich geben nun eine Reihe von Flüssigkeiten, die ihrer ganzen Herstellungsweise nach unzweifelhaft als Suspensionen angesehen werden müssen, obwohl sie sonst alle Eigenschaften von Kolloiden aufweisen, wie z. B. die BREDIGschen „Metallsole", die durch Zerstäuben von Metallelektroden unter Wasser bei hoher Spannung entstehen, das TYNDALLsche Phänomen mit hervorragender Schönheit. Daß solche

Suspensionen, da sie ja keine gelösten Partikelchen enthalten, auc keinen merklichen osmotischen Druck auszuüben imstande sind, steh mit dem, was wir früher über die osmotischen Eigenschaften der Kol loide erwähnt haben, in bestem Einklang. Endlich zeigen alle Suspen sionen auch die früher erwähnte Erscheinung der Kataphorese, de Transportes der suspendierten Partikelchen gegen eine der beiden Elek troden hin, so daß also auch in diesem Punkte vollkommene Überein stimmung mit den kolloidalen Lösungen besteht und der Suspensions charakter der letzteren wohl begründet erscheint.

Elektrische Ladung der suspendierten Teilchen.

Diese Wanderung der Partikelchen im elektrischen Strome nac einer Elektrode hin beweist nun aber, daß sie gegen das flüssig Medium, in welchem sie schweben, eine elektrische Ladung an genommen haben müssen, deren Vorzeichen aus der Richtun ihrer Fortbewegung erschlossen werden kann. Denn, wander die Teilchen gegen die — negativ geladene — Kathode hin, so werde sie selbst eine positive Ladung besitzen müssen, und umgekehrt werde negativ geladene Partikelchen gegen die Anode wandern.

So bewegt sich, um nur einige Beispiele anzuführen, kolloidale Gold, Platin, Silber gegen die Anode hin, ebenso meist auch Eiweiß Durch Zusatz von äußerst geringen Alkalimengen läßt sich das letzter jedoch „umladen", derart, daß es nunmehr nach der Kathode wandert wie kolloidales Eisenoxyd und Silberoxyd.

Stabilität der Suspensionen.

Diese elektrischen Ladungen, deren Träger die feinen schwebende Partikelchen der kolloidalen Flüssigkeiten darstellen, erklären nun auc die relativ große Stabilität dieser Suspensionen. Denn da sich gleich namige Elektrizitäten bekanntlich abstoßen, so werden zwischen de suspendierten Partikelchen infolge ihrer gleichsinnigen Ladungen Kräft auftreten müssen, welche sich ihrer gegenseitigen Annäherun widersetzen und verhindern, daß sie sich unter dem Einfluss der Oberflächenspannung aneinander lagern und in Form eines Nieder schlages ausfallen, daß mit anderen Worten eine Entmischun der Kolloidsuspensionen auftritt.

Diese Erkenntnis führt uns nun direkt zu einem Verständniss jener merkwürdigen Erscheinungen, die uns vom Standpunkte de Immunitätslehre aus ganz besonders interessieren, nämlich der Aus flockungserscheinungen.

Entladung der suspendierten Teilchen.

Sind nämlich die kolloidalen Lösungen, wie die Theorie besag nichts anderes als Suspensionen besonderer Art, deren überaus fein Stoffpartikelchen nur durch ihre sich abstoßenden elektrischen Ladunge in Schwebe erhalten werden, dann muß eine Neutralisierung diese Ladungen, das ist eine Entladung der suspendierten Teilchen zur Folge haben, daß nunmehr die Kräfte der Oberflächenspannung i ihre Rechte treten, daß sich unter ihrem Einflusse die Partikelche einander nähern, zu immer voluminöseren Aggregaten aneinanderlager und schließlich in Form von groben Flocken abscheiden.

Ausflockung durch Kolloide entgegengesetzter Ladung.

Eine solche Entladung läßt sich nun tatsächlich bewerkstelligen und zwar zunächst in der Weise, daß man Lösungen von Kolloiden die im elektrischen Strome nach entgegengesetzten Richtungen wandern deren suspendierte Teilchen somit entgegengesetzte elektrische Ladunge besitzen, miteinander mischt. Wie die Untersuchungen von Picto und Lindner, von Lottermoser, Biltz und anderen gezeigt haben tritt in diesem Falle wirklich eine Ausfällung der Kolloide ein, währen gleichartig geladene Hydrosole sich nicht beeinflussen. Aller

dings ist bei diesen Ausflockungswirkungen entgegengesetzt geladener Kolloide noch ein wichtiges Moment zu beachten. *Es ist nämlich zur gegenseitigen vollständigen Ausfällung die Innehaltung bestimmter Mengenverhältnisse zwischen den beiden reagierenden Kolloiden erforderlich.* Wird dieses optimale Mengenverhältnis nach der einen oder anderen Richtung hin überschritten, dann wird die Abscheidung immer unvollständiger, bis schließlich sogar jede Ausflockung unterbleibt, eine Tatsache, die von dem Standpunkte der Theorie aus leicht verständlich erscheint, da ja *zur Neutralisierung der Ladungen des einen Kolloids eine ganz bestimmte elektrochemisch äquivalente Menge des anderen erforderlich ist*, während dessen Überschuß ein dem ursprünglichen System entgegengesetzt geladenes Gebilde erzeugt, das eben darum wieder stabil erscheinen muß. —

Ausflockung durch Elektrolyte.

Aber noch in anderer Weise als durch Kolloide entgegengesetzter elektrischer Ladung läßt sich eine Ausflockung von Suspensionen erzielen, *nämlich durch Elektrolyte*, und Bredig nimmt auch für diesen Vorgang einen ganz analogen Mechanismus an, indem er nämlich der Anschauung ist, daß an der Berührungsfläche zwischen den geladenen Teilchen der Suspension und der salzhaltigen Flüssigkeit eine Trennung der Salzionen stattfinde, wobei das Ion entgegengesetzten Vorzeichens die Entladung bewerkstellige. Damit stimmt überein, daß elektro-negative Kolloide im allgemeinen durch *Säuren*, das ist durch positiv geladene H-Ionen, elektro-positive Kolloide dagegen durch *Basen*, das ist durch negativ geladene OH-Ionen ausgefällt werden und daß ferner die fällenden Eigenschaften der *Salze* wesentlich durch das Kation (+) oder das Anion (—) bestimmt werden, je nachdem es sich um negative oder positive Kolloide handelt. —

Ausflockung durch Kolloide und Elektrolyte.

Endlich gibt es noch eine Reihe von Ausflockungserscheinungen, die erst durch *kombinierte Wirkung von Kolloiden und von Elektrolyten* zustande kommen. So haben z. B. Neisser und Friedemann beobachtet, daß Mastixemulsionen durch geringe Mengen von Gelatine, von Serum, Blutegelextrakt und anderen eiweißhaltigen Flüssigkeiten, die an sich nicht imstande waren, Fällung hervorzurufen, ausgeflockt wurden, wenn man ihnen kleine, für sich allein ebenfalls unwirksame Salzmengen zusetzte.

Da die genannten Eiweißkörper, wie wir bereits erwähnt haben, *elektroamphoter* sind, d. h. je nach der Anwesenheit von H- oder OH-Ionen nach der Anode oder nach der Kathode wandern und somit wohl Kolloide darstellen, welche gleichzeitig elektropositive wie elektronegative Eigenschaften besitzen, so nehmen Neisser und Friedemann zur Erklärung ihrer Beobachtung an, *daß die kleinen zur Ausfällung erforderlichen Salzmengen genügen, um den amphoteren Kolloiden eine einsinnige Ladung zu erteilen*; die so ungeladenen Eiweißpartikelchen würden dann in der früher auseinandergesetzten Weise ausflockend auf die Mastixteilchen einwirken. —

Erinnern wir uns nun an alle die Tatsachen, die wir bei dem Studium der Agglutinine und Präzipitine kennen gelernt hatten, *speziell auch an die wichtige Rolle, welche den Salzen bei diesen Fällungs- und Ausflockungsreaktionen zukommt, so liegt es gewiß nahe, dieselben mit den eben besprochenen Kolloidfällungen in Beziehung zu*

setzen, und in der Tat hat bereits vor einer Reihe von Jahren BORDET diese Auffassung mit aller Entschiedenheit vertreten.

Ausflockung agglutininbeladener Bakterien durch Salze.

Sehr interessante experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung verdanken wir BECHHOLD, NEISSER und FRIEDEMANN. Diese Autoren haben sich nämlich mit Rücksicht auf die erwähnten großen Analogien, die zwischen der Agglutination und den Ausflockungserscheinungen der Kolloide bestehen. die Frage vorgelegt, in welcher Weise sich denn die agglutininbeladenen Bakterien von normalen in bezug auf ihre Fällbarkeit durch Salze unterscheiden, und haben zu ihrer Beantwortung für eine große Anzahl verschiedenartiger Salze den Schwellenwert bestimmt, d. h. jene geringste Salzkonzentration, bei der nach 24 Stunden eben noch Ausflockung eintrat. Wir geben in der folgenden tabellarischen Zusammenstellung eine (sehr gekürzte) Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuche, wobei zum Vergleiche mit den verschiedenen Bakterienmodifikationen auch noch das Verhalten einer Mastixemulsion mit angeführt sei, deren Teilchen, ebenso wie die Bakterien, negative elektrische Ladungen besitzen, somit nach der Anode hin wandern.

Wertigkeit des Kations	Normallösung der Verbindung	Mastix-emulsion	Normale Bakterien	Agglutininbakt.
I	H_2SO_4	0,005	0,001	0,001
	HCl	0,005	0,001	0,001
	Essigsäure	—	0,001	0,001
	Amidobenzoesäure	—	0,005	0,005
	NaCl	1,0	∞	0,025
	$NaNO_3$	—	∞	0,025
	Na_2SO_4	—	∞	0,025
	RbJ	—	∞	0,025
	$AgNO_3$	0,05	0,025	0,001
	$HgNO_3$	0,0025	0,001	0,0005
II	$MgSO_4$	0,1	∞	0,0025
	$ZnSO_4$	0,1	0,01	0,001
	$CaCl_2$	0,05	∞	0,005
	$BaCl_2$	0,05	∞	0,005
	$Ni(CH_3CO_2)_2$	0,025	0,0250	0,0025
	$Cd(NO_3)_3$	0,025	0,01	0,001
	$Cu(SO_4)$	0,01	0,0025	0,0001
	$Pb(NO_3)_2$	0,005	0,0025	0,0005
	$HgCl_2$		0,0025	0,0005
III	$Fe_2(SO_4)_3$	0,001	0,0005	0,0001
	$Al_2(SO_4)_3$	0,0005	0,00025	0,00025

Die Resultate, die sich aus dieser Tabelle ablesen lassen, sind nun in mehrfacher Hinsicht von großem Interesse. Zunächst läßt sie das — auch an anderen Kolloiden bereits beobachtete — Gesetz erkennen, daß die fällende Wirkung der Ionen mit ihrer Wertigkeit steigt, daß also der zur Erzeugung eines Niederschlages erforderliche Schwellenwert im allgemeinen bei den Salzen der zwei- und dreiwertigen Metalle weit niedriger liegt, als bei den einwertigen Metallen. Richten wir nun aber weiterhin unser Augenmerk auf das Verhalten der beiden Bakterien-

modifikationen, nämlich auf die agglutininbeladenen und auf die agglutininfreien Bakterien, so finden wir, daß die ersteren durch weitaus geringere Salzmengen ausgeflockt werden, als die letzteren, eine Tatsache, die besonders deutlich bei jenen Salzen zu erkennen ist, die, wie das Kochsalz, das Magnesiumsulfat, das Kalzium- und Bariumchlorid, selbst in den stärksten (in der Tabelle durch ∞ bezeichneten) Konzentrationen normale Bakterien nicht auszuflocken imstande sind.

Dagegen besitzen die Säuren beiden Modifikationen der Bakteriensubstanz gegenüber das gleiche Ausflockungsvermögen.

Noch in anderer Weise als durch Agglutininzusatz gelang es nun den genannten Forschern, Bakterien für die ausflockende Wirkung von Salzen empfindlicher zu machen. Wurden die Bakterien nämlich mit Bleinitrat, Alkohol, Uranylazetat, mit Säuren u. dergl. ausgefällt und dann mit Wasser so lange gewaschen, bis keine Spur des Fällungsmittels mehr im Waschwasser nachweisbar war, so erhielt man Suspensionen, die in bezug auf ihre Ausflockungsfähigkeit Zwischenstufen zwischen den normalen und den Agglutininbakterien darstellten und speziell auch durch Salze der Leichtmetalle ausgefällt wurden, die, wie wir bereits wissen, gewöhnlichen Bakterien gegenüber selbst in hohen Konzentrationen ohne Wirkung sind.

Es ist nicht zu leugnen, daß diese Beobachtungen die größte Ähnlichkeit mit der früher beschriebenen Fällung von Suspensionen durch kombinierte Wirkung von Kolloiden und Elektrolyten darbieten, und in der Tat hat Porges in einer vor kurzem erschienenen Arbeit mit Rücksicht auf diese Experimente den Satz aufgestellt: „Es handelt sich in diesem Falle um Bakterien, die mit geringen, an sich nicht ausflockenden Mengen eines kolloidalen Fällungsmittels beladen sind und erst unter Vermittlung von Salzen zur Ausflockung gebracht werden.“

Beziehung zwischen Salz- und Agglutininmenge.

Steht also nach diesen Experimenten nichts im Wege, die Rolle der Salze bei der Agglutination als eine physikalisch-chemische (und nicht als eine reine chemische in dem Sinne von Joos) anzusehen, so wird diese Auffassung durch folgenden schönen Versuch von Porges noch wahrscheinlicher gemacht. Porges bestimmte nämlich jene Salzmengen, welche bei wechselnden Quantitäten von Agglutinin erforderlich sind, um eine gegebene Bakterienmenge zu agglutinieren, und fand hierbei die folgenden Verhältnisse:

Gehalt an NaCl	Serumverdünnung								
	10	20	50	100	500	1000	2000	5000	10000
0	++	(+)	0	0	0	0	0	0	0
0,0002 Normallösung	++	+	(+)	0	0	0	0	0	0
0,002 „	++	++	++	++	+	(+)	0	0	0
0,04 „	++	++	++	++	+	(+)	0	0	0
0,02 „	++	++	++	++	++	++	++	+	(+)
0,2 „	++	++	++	++	++	++	++	+	(+)
0,6 „	++	++	++	++	++	++	++	+	(+)

Mit steigender Menge des zugesetzten Agglutinins nimmt, wie man sieht, die zur Agglutination notwendige Salzmenge ganz erheblich ab, eine Tatsache, die wohl mit einer chemischen Deutung der Salzwirkung schwerer vereinbar scheint als mit der eben auseinandergesetzten physikalisch-chemischen Auffassung des Agglutinationsphänomens.

Agglutininbindung als Adsorptionsvorgang.

Aber auch die Bindung des Agglutinins an die Bakterienleiber selbst hat man — wie wir bereits in einem früheren Kapitel dargelegt haben, — als einen physikalisch-chemischen Adsorptionsvorgang, der sich zwischen zwei Kolloiden abspielen sollte, aufgefaßt und hat sich dabei besonders auf die Experimente von Landsteiner und Jagič und von Biltz gestützt, nach welchen die Niederschlagsbildung zweier Kolloide nach ganz ähnlichen Gesetzen vor sich geht, wie sie Eisenberg und Volk für die Reaktion zwischen Bakterien und Agglutinin festgestellt hatten. (Siehe Vorlesung XIII.)

Agglutinoidhemmungen.

Ja selbst für die zu Anfang dieses Kapitels besprochenen Agglutinoidhemmungen hat man Analogien aus der Lehre von den Kolloiden beigebracht. Eine Reihe von Forschern, darunter auch Eisenberg und Volk, hatten nämlich die Beobachtung gemacht, daß oft ganz frische Sera in hoher Konzentration schlechter agglutinieren, als bei stärkerer Verdünnung, und hatten diese Tatsache durch die Annahme zu erklären gesucht, daß bereits in den frischen Immunseris Abbauprodukte der Agglutinine, Agglutinoide, wenn auch in relativ geringer Menge, vorhanden seien. Wurde dann ein solches Serum in konzentriertem Zustand mit den Bakterien zusammengebracht, so trat nach dieser Auffassung Agglutinoidhemmung ein, während die Hemmungswirkung bei höheren Verdünnungsgraden des Serums ausgeschaltet wurde und nun das überwiegende Agglutinin zur Aktion gelangte. Ebenso lassen sich natürlich auch durch Mischung von inaktiviertem mit frischem Immunserum agglutininhaltige Flüssigkeiten mit mehr oder minder ausgedehnten „Hemmungszonen" herstellen.

„Hemmungszonen" bei Kolloidfällungen.

Solche Hemmungszonen finden sich nun aber auch, wie besonders Neisser und Friedemann, Bechhold und Biltz dargetan haben, bei der gegenseitigen Ausfällung von Kolloiden vor, und es ist in der Tat überraschend, wenn man, wie dies in der folgenden Tabelle geschehen ist, einen derartigen Fällungsversuch von Zirkonhydroxyd gegen kolloi-

Fällung von Bakterien durch Typhusimmunserum		Fällung von Zirkonhydroxyd durch Goldlösung	
Serumverdünnung	Fällungserscheinung	mg ZrO_2	Fällungserscheinung
10	0	32,5	0
100	0	16,25	0
1 000	fast vollkommen	6,5	0
5 000	„ „	3,25	0
10 000	unvollkommen	1,95	starke Fällung
15 000	„	1,62	vollkommen
20 000	starke Spur	0,65	feinste Flocken
25 000	Spur	0,325	„ „
30 000	Flocken	0,065	0
35 000	feinste Flocken		
40 000	„ „		
45 000	0		

lale Goldlösung neben einen Agglutinationsversuch stellt, zu sehen, wie veit der Parallelismus beider scheinbar so verschiedenen Phänomene geht.

Da also für alle wesentlichen Erscheinungen bei der spe- :ifischen Agglutination und Präzipitation treffende Analogien aus der Lehre von den Kolloiden zur Verfügung stehen, so 1aben manche Forscher diese biologischen Reaktionen direkt ıls Fällungs- und Ausflockungsvorgänge zwischen Kolloiden ufgefaßt und haben demgemäß folgerichtig die früher, zu Beginn lieses Kapitels, auseinandergesetzten Theorien über den Bau der Agglu- inine und Präzipitine, über die Existenz von haptophoren und ergo- phoren Gruppen usw. als überflüssig erklärt.

Zusammenwirken kolloidaler und chemischer Eigenschaften.

Nur eine Tatsache bereitet dieser physikalisch-chemischen Be- :rachtungsweise große Schwierigkeiten, und das ist die strenge Spezifität, velche, wie wir gesehen haben, die Reaktion zwischen den Antikörpern ınd ihren Antigenen charakterisiert und wohl kaum in dem colloidalen Zustande dieser Substanzen ihre ausreichende Erklärung finden dürfte. Aus diesem Grunde sind viele Forscher — denen wir uns hier anschließen möchten — zu der Überzeugung gelangt, daß neben den unzweifelhaft bei den Immunreaktionen mit- virkenden kolloidalen Eigenschaften auch chemische Affinitäten zwischen len wirksamen Substanzen eine wichtige Rolle spielen, eine Anschauung, lie mit gewissen zeitgemäßen Modifikationen auf eine ältere Theorie von BORDET zurückführt, nach der man bei diesen Phänomenen zwei verschiedene Phasen zu unterscheiden habe: eine „phase d'im- pression“, bei welcher das Antigen mit dem agglutinierenden bezw. präzipitierenden Antikörper in Wechselwirkung tritt, und eine zweite Phase, in welcher dann auf Grund physikalisch- chemischer Kräfte eine Ausflockung der reagierenden Sub- stanzen stattfindet.

Wie dem auch sei, jedenfalls dürfte aus unseren Ausführungen klar geworden sein, daß wir noch weit davon entfernt sind, die Vor- gänge, die sich bei der Agglutination und Präzipitation abspielen, im einzelnen genau erklären zu können, und daß gerade von dem Studium der Kolloide mancherlei Aufschluß in dieser Richtung zu erwarten sein dürfte. —

Im Anschluß an diese Erörterungen wollen wir noch in Kürze einiger neuerer Beobachtungen Erwähnung tun, welche gewisse physikalisch- chemische Begleiterscheinungen der Reaktionen zwischen Antigenen und Antikörpern betreffen.

Diffusionsbeschleunigung bei Immunreaktionen.

Bereits vor einigen Jahren hatte WEICHARDT behauptet, daß mit der Einwirkung dieser beiden, spezifisch aufeinander abgestimmten Kom- ponenten eine, wenn auch nur minimale Diffusionsbeschleunigung verbunden zu sein pflege. Der Nachweis derselben wurde in verschiedener Weise geführt: Bei der einen Versuchsanordnung waren an den Balken einer empfindlichen Wage zwei glockenförmige kleine Gefäße angehängt, die an ihrem unteren Ende mit einer Membran verschlossen und mit genau gleichen Mengen einer wässerigen Flüssigkeit gefüllt waren. Der Unterschied zwischen beiden Gefäßchen bestand nur darin, daß das eine derselben eine stark verdünnte Lösung von Diphtherieserum, das andere dagegen eine entsprechende Verdünnung von normalem Serum enthielt. Beide Gläschen tauchten in eine spezifisch schwerere Koch- salzlösung ein, der eine geringe Menge von Diphtheriegift beigemischt war. Während nun dieses ganze System sich zu Beginn des Versuches

im Gleichgewicht befand, der Balken der Wage also horizontal stand, zeigte sich nach einiger Zeit, daß derselbe sich nach derjenigen Seite zu neigen begann, auf welcher Antigen und Antikörper aufeinander einwirkten, ein Beweis dafür, daß auf dieser Seite mehr Flüssigkeit in das Innere der Glasglöckchen eingetreten war als auf der anderen und daß also die Diffusionsbewegung der konzentrierten Kochsalz- und Toxinhaltigen Außenflüssigkeit hier eine Beschleunigung erfahren hatte. Eine andere Methode, diese Diffusionsbeschleunigung zu demonstrieren, bestand darin, daß die beiden gegeneinander diffundierenden Flüssigkeiten in ein U-förmiges Rohr gefüllt wurden, dessen horizontaler Teil durch einen drehbaren Glashahn mit weiter Bohrung unterbrochen war. In den einen Schenkel dieses Apparates kam eine sehr schwache, durch Phenolphthaleinzusatz gerötete Ätzkalilösung, der etwas Diphtherieserum zugesetzt war, in den anderen sehr verdünnte Salzsäure mit einem Zusatz einer kleinen Menge von Diphtherietoxin. Ein zweiter, zur Kontrolle aufgestellter Apparat unterschied sich von dem eben beschriebenen nur dadurch, daß er an Stelle des Immunserums entsprechend verdünntes Normalserum enthielt. Wurden nun die beiden zu Beginn des Versuches geschlossenen Glashähne gleichzeitig geöffnet und damit die Diffusionsvorgänge eingeleitet, so zeigte sich, daß die Entfärbung der alkalischen Flüssigkeit durch die einwandernde Salzsäure da schneller vor sich ging, wo Toxin und Antitoxin miteinander in Berührung kamen, während in dem Kontrollsystem die Rotfärbung noch längere Zeit erhalten blieb. Ähnliche Resultate wurden übrigens auch mit einigen anderen Antigenen und Antikörpern erhalten.

Meiostagmin-reaktion

In jüngster Zeit hat nun Ascoli noch eine andere „physikalisch-chemische Immunitätsreaktion" beschrieben. Auf Grund von theoretischen Erwägungen zu der Anschauung gelangt, daß bei der Reaktion der Immunkörper mit ihren Antigenen Stoffe entstehen, die die Oberflächenspannung der Lösungsflüssigkeit zu beeinflussen imstande sind, bestimmte er mit Hilfe des Traubeschen Stalagmometers die Änderungen der Tropfengröße bezw. der mit ihr zusammenhängenden Tropfenzahl, die beim Zusammenbringen von verdünnten Typhusseren mit Bazillenextraktion eintreten. Da sich hierbei eine regelmäßige, zwar nicht sehr beträchtliche aber doch weit über die Fehlergrenzen der Methode hinausgehende Zunahme der Tropfenzahl, also eine Abnahme der Tropfengröße feststellen ließ, bezeichnete Ascoli die neuentdeckte Reaktion als Meiostagminreaktion, d. h. als Reaktion der verkleinerten Flüssigkeitstropfen, und suchte nachzuweisen, daß es sich dabei um ein Phänomen von allgemeiner Bedeutung handle, das auch zur Serumdiagnose

Tropfenzahl.

9 ccm Serum (10fach verdünnt) + 1 ccm folgender Flüssigk.	Serum eines Typhuskranken (Agglutin. 1 : 360)		Serum eines Gesunden	
	sofort	nach 2 h (Bruttemp.)	sofort	nach 2 h (Bruttemp.)
physiol. Kochsalzlösung	57,1	58	57,1	58
Typhusextr. 1000f. verd.	58,1	61,2	57,1	58,2
„ 10000f. verd.	58,2	60	57,1	58
„ 100000f. verd.	58	59,2	57,1	58
„ 1000000f. verd.	57,4	58,5	57	58,1

der Tuberkulose und Syphilis, sowie der Echinokokken- und Ankylostomakrankheit herangezogen werden könne. Da die Erfahrungen mit dieser jüngsten Immunitätsreaktion noch zu geringe sind, um ein endgültiges Urteil zu ermöglichen, wollen wir uns hier damit begnügen, sie durch ein willkürlich aus der Reihe der Versuchsprotokolle Ascolis herausgegriffenes Beispiel zu erläutern.

Welcher Art die hierbei beteiligten Stoffe, die Meiostagmine, wie man sie nennen kann, sein dürften, und in welcher Beziehung sie zu den bisher bekannten Antikörpern stehen, das sind Fragen, die wohl bald eingehender diskutiert werden dürften.

Literatur.

Moll, Hofmeisters Beiträge, Bd. IV, 1903.
Tchistovitch, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899.
Müller, P. Th., Münchn. med. Wochenschr., 1902 und Arch. f. Hyg., Bd. XIV.
Kraus, und v. Pirquet, Zentralbl. f. Bakt., 1902.
Eisenberg und Volk, Zeitschr. f. Hyg., 1902.
Joos, Zeitschr. f. Hyg., 1902.
Bredig, Anorg. Fermente, Leipzig 1901.
Picton und Lindner, Journ. of the chem. Soc., 1897.
Lottermoser, Anorg. Kolloide, Stuttgart 1901.
Biltz, Zeitschr. f. physik. Chemie, 1904.
Neisser und Friedemann, Münchn. med. Wochenschr., 1904.
Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie, 1904.
Bordet, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896 und 1899.
Porges, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL, 1905.
Landsteiner und Jagič, Münchn. med. Wochenschr., 1904.
Paltauf und Kraus in dem Handbuch von Kolle-Wassermann.
Friedberger, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXX, 1901 und Bd. XXXI, 1902.
Ascoli, Münchn. med. Wochenschr., 1910, Nr. 2.
Ascoli und Izar, Münchn. med. Wochenschr., 1910, Nr. 18.
Weichardt, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 20; Zeitschr. f. Immunitätsf., 1910, Bd. VI.

XVII. Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Wir haben bis jetzt eine große Zahl verschiedenartiger Tatsache kennen gelernt, welche die Entstehung der Antikörper, ihre chemisch Natur und Eigenart, ihre qualitativen und quantitativen Beziehungen z den entsprechenden Antigenen usw. betreffen, ohne daß wir im große und ganzen den Boden der rein beschreibenden Darstellung verlasse und die Frage nach dem inneren Zusammenhang aller dieser merk würdigen Tatsachen aufgeworfen hätten.

Diese Frage, soweit es überhaupt heute möglich erscheint, zu be antworten, die Beziehungen aufzudecken, die zwischen der Produktio der Antikörper und anderen physiologischen oder pathologischen Vor gängen des tierischen Organismus bestehen, die Gesetzmäßigkeiten, welch in den uns bisher bekannt gewordenen Tatsachen verborgen liegen, z enthüllen, mit einem Wort, eine Theorie der Antikörperproduktio zu entwickeln, soll die Aufgabe dieser Vorlesung sein.

Ehrlichs Seitenkettentheorie.

Nun verdanken wir fast alles, was an klaren und präzisen Vor stellungen hierüber vorliegt, dem spekulativen Scharfblicke und experi mentellen Genie Ehrlichs, der seit einer Reihe von Jahren mit un ermüdlichem Eifer bemüht ist, seinen Anschauungen über das Wese der Antikörperproduktion ein breites wissenschaftliches Fundament z geben und sie an allen bekannt gewordenen Tatsachen zu prüfe Man kann wohl mit gutem Rechte behaupten, daß neben diesem groß artigen Erklärungsversuche Ehrlichs, der allgemein unter dem Name der Seitenkettentheorie bekannt geworden ist, die spärlich ge äußerten anderweitigen Hypothesen kaum in Betracht kommen, da kein von ihnen auch nur im entferntesten auf ein ähnlich großes Tatsachen material gestützt erscheint und — was vielleicht noch wichtiger ist — da keine von ihnen sich in dieser kurzen Zeit so außerordentlich frucht bar erwiesen hat, wie die Ehrlichsche Theorie. Denn wir wisse ja heute, daß alle Theorien und Hypothesen, selbst in de exakten Wissenschaften, in Physik und Chemie, stets nur al Bilder und Gleichnisse aufgefaßt werden dürfen, die sich de Wahrheit nur bis zu einem gewissen Grade annähern un die ihren Zweck erfüllen, wenn sie ein großes Tatsachengebie zu überschauen gestatten und neue Tatsachen finden helfe Nach beiden Richtungen aber hat sich die Ehrlichsche Seitenkette theorie bis heute so sehr bewährt, wie wenige andere Hypothesen, un so ist es denn nicht verwunderlich, wenn eine theoretische Erörterun über das Wesen der Antikörperproduktion zunächst kaum etwas ander bringen kann, als eine möglichst objektive Darlegung dieser Theori

Um jedoch dieser Aufgabe gerecht zu werden, müssen wir etw weiter ausholen.

Wir haben gesehen, daß eine ganze Reihe von Stoffen pflanzlicher und tierischer Provenienz, die zum Teil imstande sind, typische Giftwirkungen hervorzurufen, zum Teil aber auch derartiger giftiger Eigenschaften im gewöhnlichen Sinne entbehren, bei ihrer Einverleibung in den Tierkörper zur Antikörperproduktion Veranlassung geben, also als Antigene fungieren. Was die chemische Natur dieser Antigene betrifft, so fanden wir, daß sie entweder den Eiweißkörpern zuzurechnen sind oder aber zu jener großen Gruppe von bisher unerforschten Substanzen gehören, an denen die tierischen und pflanzlichen Gewebe so reich zu sein scheinen und zu der auch die Fermente gezählt werden müssen.

Unfähigkeit der chemischen Gifte, als Antigen zu wirken

Nun hat man sich natürlich in ausgedehntem Maße mit der Frage beschäftigt, ob nicht auch Gifte von bekannter chemischer Konstitution, besonders Alkaloide und Glykoside, Antikörper zu produzieren vermögen. Wie wir gleich hinzusetzen wollen, durchweg mit negativem Erfolge. Zwar hat POHL vor wenigen Jahren mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, gegen Solanin zu immunisieren, und darauf hat HIRSCHLAFF über die Herstellung eines Antimorphinserums berichtet; es haben jedoch sorgfältige Nachprüfungen, die von verschiedenster Seite angestellt wurden, zur Evidenz erwiesen, daß diese Angaben sämtlich auf Irrtümern beruhen, so daß also bis heute keine einzige chemisch gut definierbare Substanz bekannt geworden ist, welche als Antigen zu fungieren vermöchte. Alles in allem macht es somit ganz den Eindruck, als ob diesem eigentümlichen Verhalten der verschiedenen Giftstoffe ein allgemeines Gesetz zugrunde läge, und EHRLICHS Verdienst ist es, dieses in den Tatsachen verborgen liegende Gesetz zuerst erkannt, ausgesprochen und gedeutet zu haben.

Erinnern wir uns an die Anschauungen, die wir in einer der ersten Vorlesungen über Giftwirkung und Giftverteilung im Organismus gewonnen haben. Wir waren daselbst auf Grund mannigfacher Tatsachen und Erwägungen zu dem Ergebnis gelangt, daß die Lokalisation der Giftstoffe am Orte ihrer Wirkung durch zweierlei verschiedene Arten von Kräften erfolgen kann. Einmal durch physikalische Kräfte, entsprechend den Löslichkeitsverhältnissen des betreffenden Giftes in gewissen fettartigen, lipoiden Zellbestandteilen, welche es den wässerigen Körperflüssigkeiten in ganz ähnlicher Weise entreißen, wie etwa der Äther beim STAS-OTTOschen Giftermittlungsverfahren. In diesem Falle sind also die Gifte wenigstens zum Teil in den betreffenden Gewebslipoiden einfach gelöst enthalten, ohne irgend eine innigere Verbindung mit gewissen Zellbestandteilen einzugehen, eine Tatsache, die am besten daraus zu entnehmen ist, daß es nur eines geeigneten, aber sonst chemisch vollkommen indifferenten Lösungsmittels bedarf, um sie aus den Zellen wieder in Freiheit zu setzen und zu extrahieren.

Hingegen waren wir für eine Reihe anderer Gifte zu der Auffassung gelangt, daß ihre Aufspeicherung in den empfindlichen Geweben direkt auf chemische Affinitäten zurückzuführen sein dürfte, wobei es zu einer Bindung dieser Giftstoffe an bestimmte Zellelemente kommt, die meist eine so feste ist, daß ihre Extraktion mittels indifferenter Lösungsmittel erfolglos bleibt.

Dabei stellte sich heraus, daß die meisten Gifte bekannter chemischer Konstitution, speziell Alkohole, Alkaloide, Glykoside usw., zu der ersten Gruppe gerechnet werden müssen, deren Lokalisation, wie gesagt, auf rein physikalischem Wege erfolgt, während die Toxine und toxinähnlichen Gifte der

zweiten Gruppe angehören, also durch chemische Kräfte in den empfindlichen Organen gebunden und festgehalten werden.

Durch die Bekanntschaft mit den verschiedenartigen Zytolysinen, die wir anläßlich der Besprechung der Antikörper zu machen Gelegenheit hatten, hat sich nun der Kreis jener giftigen Substanzen, die durch besondere chemische Affinitäten zu Gewebselementen ausgezeichnet erscheinen, noch ganz wesentlich erweitert. Gerade bei diesen Zytolysinen tritt nämlich der Charakter der chemischen Bindung zwischen dem Gift und den empfänglichen Zellelementen in ganz außerordentlich deutlicher Weise zutage, da er hier nur als ein Spezialfall der allgemeinen Beziehungen erscheint, die zwischen Antikörpern und Antigenen bestehen.

Demgemäß können wir also das Verhalten der beiden Gruppen von Giften in bezug auf ihre Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, auch in folgender Weise charakterisieren.

Beziehung zwischen Giftspeicherung und antigener Funktion.

Von jener großen Zahl von Giften, deren chemische Konstitution genau bekannt ist und deren Lokalisation in den Geweben der empfindlichen Organe durch physikalische Kräfte erfolgt, ist kein einziges imstande, als Antigen zu fungieren und die Bildung von Antitoxinen im Tierkörper auszulösen. Alle wirklichen Antigene gehören dagegen zu jener zweiten Gruppe von Giften bzw. giftähnlichen Stoffen, von denen wir mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, daß sie auf Grund chemischer Affinitäten zu gewissen Zellbestandteilen in den betreffenden Organen gespeichert werden.

Bei dieser Formulierung der beobachteten Tatsachen tritt, wie man sieht, die innige Beziehung, die zwischen der Art der Giftspeicherung und der antigenen Funktion der betreffenden Substanzen zu bestehen scheint, sehr markant hervor, und es wird hiernach wohl begreiflich und berechtigt erscheinen, wenn Ehrlich gerade auf diese Beziehung das größte Gewicht legt und in ihr den Ausdruck eines allgemeinen Gesetzes sieht, das man etwa in folgender Weise aussprechen könnte:

Nur solche Substanzen, welche vom Zellprotoplasma chemisch gebunden werden, sind fähig, zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.

Natürlich ist damit durchaus noch nicht gesagt, daß nun auch alle chemischen Substanzen, welche diese Bedingung erfüllen, imstande sein müssen, als Antigene zu fungieren; die anorganischen Ätzmittel, welche ihre deletäre Wirksamkeit ja gerade auf Grund ihrer chemischen Affinitäten entwickeln, ohne jemals zur Bildung von Antikörpern zu führen, sind im Gegenteil der beste Beweis dafür, daß hierzu noch besondere andere Eigenschaften erforderlich sind, auf die wir noch später zurückzukommen haben.

Nun haben wir bereits bei wiederholten Gelegenheiten auseinandergesetzt, daß wir an den Toxinen und anderen Antigenen die Existenz besonderer haptophorer Gruppen annehmen müssen, welche die chemische Verbindung mit ihren respektiven Antikörpern vermitteln. Eine ganz analoge Annahme werden wir somit auch für die Verbindung der Toxine mit den empfänglichen Zellelementen machen dürfen, so daß wir also zu der Aufstellung zweier verschiedener haptophorer Gruppen an

dem Toxinmolekül kämen, einer Gruppe für die Zellrezeptoren und einer anderen für die Antikörper. Es gestattet jedoch die folgende Überlegung, diese Annahme noch wesentlich zu vereinfachen.

Identität der zytophilen und antitoxinophilen Gruppe des Toxins.

Das Antitoxin ist imstande, die Gewebe vor der Einwirkung des Giftes zu schützen, indem es sich mit dem Toxin zu einer ungiftigen Verbindung zusammenlagert. Die einfachste Auffassung, die man sich von diesem Vorgang bilden kann, ist nun natürlich die, *daß sich das Antitoxin direkt an jene Gruppe des Toxins anlagert, welche sonst mit den Geweben in Verbindung getreten wäre und auf diese Weise ihre schädliche Einwirkung verhindert.* Dann fallen aber naturgemäß die beiden supponierten haptophoren Gruppen des Toxinmoleküls in eine einzige zusammen, die eben mit den beiden Arten von Rezeptoren, denen der Zellen und denen des Antitoxins, in Verbindung treten kann.

Schließt man sich nun dieser gewiß außerordentlich plausiblen Anschauung an, so ergibt sich mit Notwendigkeit sofort eine weitere überaus wichtige Konsequenz.

Wir haben früher gesehen, daß die Beziehungen der Antigene zu den Antikörpern, speziell der Toxine zu den Antitoxinen, im allgemeinen spezifische sind und haben zur Erläuterung dieser Tatsache den vielgebrauchten Fischerschen Vergleich herangezogen, nach welchem diese beiden Substanzen mit ihren haptophoren Gruppen so zueinander passen, wie der Schlüssel zu einem kunstvoll gearbeiteten Schlosse. Da nun aber die haptophore Gruppe des Toxins nach unseren obigen Auseinandersetzungen sowohl mit der *haptophoren Gruppe des Antitoxins* wie mit den *Zellrezeptoren* in Verbindung zu treten vermag, so folgt daraus, daß diese beiden Arten von Atomkomplexen den gleichen Bau besitzen müssen, gerade so wie zwei verschiedene Schlüssel, die ein und dasselbe Schloß zu sperren vermögen, in der Form und in den Zacken ihres Bartes übereinstimmen müssen.

Antitoxin und giftempfindliche Zellen besitzen somit haptophore Gruppen von gleicher Struktur, die für die Verbindung mit dem Toxin bestimmt sind.

Von diesem Standpunkte aus bedarf es nun nur noch eines kleinen Schrittes, um zu jener Annahme zu gelangen, welche den Kern der Ehrlichschen Hypothese ausmacht.

Antitoxine als abgestoßene Rezeptoren.

Ehrlich nimmt nämlich an, daß die genannten beiden haptophoren Gruppen, diejenigen des Toxins und die der Zellen, *nicht nur ihrer Struktur nach miteinander identisch sind, sondern auch direkt genetisch miteinander zusammenhängen, indem nämlich die Antitoxine nach seiner Auffassung nichts anderes darstellen, als freie, von ihrer Mutterzelle abgelöste oder abgestoßene Rezeptoren.* Der einzige Unterschied, der hiernach zwischen den Antitoxinen und den Rezeptoren besteht, liegt darin, daß die letzteren sich noch in Zusammenhang mit ihren Mutterzellen befinden, die ersteren jedoch diesen Zusammenhang bereits aufgegeben haben und (als „freie" Rezeptoren) in den Körperflüssigkeiten gelöst sind. Nach der Ausdrucksweise v. Behrings: *Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist,* da sie das Toxin an dieselbe fesselt, *wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet* und das daselbst vorhandene Toxin

durch seine Bindung und Neutralisation verhindert, an die empfänglichen Zellen heranzutreten.

Nach einem äußerst treffenden Vergleich von Weigert verhält sich demnach das Antitoxin ganz ähnlich wie ein kunstgerecht angebrachter Blitzableiter, der den Blitz von einem Gebäude fernhält, während dieselbe Eisenmasse, unrichtig verteilt, das gerade Gegenteil davon bewirken und den Blitz direkt in das betreffende Gebäude anlocken kann.

Erklärung der Spezifität der Antikörper.

Diese Hypothese Ehrlichs verbreitete mit einem Schlage helles Licht über ein Problem, das von Anfang an die Immunitätsforscher ganz besonders beschäftigt hatte und das bis dahin als eines der dunkelsten und rätselhaftesten gegolten hatte: das Problem der Spezifität der Antikörper. Wie man sieht, ist die Lösung dieses Problems nach Ehrlichs Hypothese eine verblüffend einfache und fast selbstverständliche.

Wenn nämlich die Antikörper, speziell die Antitoxine, nur freigewordene Rezeptoren sind, die, solange sie noch mit ihren Mutterzellen in Zusammenhang stehen, deren Giftempfindlichkeit bedingen, so ist es ganz klar, daß sie auch nach ihrer Abstoßung noch ebenso wie früher befähigt sein müssen, die entsprechenden Toxine zu binden; und wenn die betreffenden Rezeptoren im sessilen Zustande nur imstande waren, ein bestimmtes, mit geeigneter haptophorer Gruppe versehenes Toxin zu verankern, so muß dasselbe auch für die freigewordenen Rezeptoren, für die Antitoxine und Antikörper im allgemeinen gelten. **Die Spezifität der Antikörper ist mit anderen Worten nur eine direkte Folge der spezifischen Giftempfindlichkeit bezw. Affinität der betreffenden Körperzellen.**

Waren dagegen die betreffenden Zellrezeptoren nicht streng spezifisch auf ein einziges Antigen eingestellt, sondern vermochten sie mit einer größeren Anzahl verschiedenartiger Substanzen zu reagieren — man denke z. B. nur daran, daß eine Aldehydgruppe sich mit Amidogruppen, mit Hydrazin- und Methylengruppen zu paaren vermag — dann werden die abgestoßenen Rezeptoren, wenigstens zunächst, dieselbe Vielseitigkeit ihrer Wirkung zeigen müssen. Im Verlauf der Immunisierung nimmt jedoch auch in solchen Fällen erfahrungsgemäß die Spezifität der gelieferten Antikörper erheblich zu, eine Tatsache, auf deren mutmaßliche Erklärung wir noch zurückzukommen haben werden.

Ursache der Abstoßung von Rezeptoren.

Nur ein Punkt dieser Ehrlichschen Hypothese bedarf noch einer näheren Erläuterung. Man muß sich nämlich naturgemäß die Frage vorlegen, wodurch denn eigentlich dieser Abstoßungsvorgang der Rezeptoren bedingt wird, der zur Entstehung der Antikörper führt, welcher Art dieser Prozeß ist und wie es kommt, daß bei der Immunisierung gerade immer nur diejenigen Rezeptoren in Freiheit gesetzt werden, welche zu den hierbei einverleibten Antigenen in spezifischen Beziehungen stehen. Auch auf diese Fragen hat Ehrlich eine Antwort zu geben versucht, welche aufs innigste mit seinen Anschauungen über die Funktionsweise des Zellprotoplasmas in Zusammenhang steht.

Bereits in seiner mehrfach zitierten Schrift über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, also vor mehr als 20 Jahren, hat Ehrlich hierüber folgende Vorstellungen entwickelt. Jedes funktionierende Protoplasma besitzt einen außerordentlich komplizierten chemischen Aufbau, an welchem sich eine große Anzahl von funktionell durchaus nicht gleichwertigen Atomkomplexen beteiligt. Da wir die überaus mannig-

faltigen Leistungen des lebenden Protoplasmas ohne Zweifel als Ausdruck seiner chemischen Organisation ansehen müssen, so werden wir bestimmten derartigen Atomkomplexen auch bestimmte Funktionen zuzuschreiben haben, ganz ähnlich wie etwa bei gewissen organischen Farbstoffen, deren Farbcharakter an bestimmte Atomgruppen geknüpft erscheint, während andere Gruppen sich in dieser Beziehung indifferent verhalten. So ist, um ein von Ehrlich angeführtes Beispiel hier zu zitieren, beim Phenolazobenzol nur die Azogruppe und die Hydroxylgruppe für seine Farbnatur von Bedeutung.

$$C_6H_5—N=N—C_6H_4—OH$$

„Wird eine dieser Gruppen zerstört oder modifiziert, etwa die Azogruppe in die Hydrazogruppe umgewandelt oder etwa das Hydroxyl durch Ätherifizierung seiner salzbildenden Eigenschaften beraubt, so geht hierdurch auch der farbige und färberische Charakter verloren. Im Gegensatz hierzu ist in den substituierten Azophenolen, in denen eine oder mehrere Wasserstoffgruppen des Benzolkerns durch irgendwelche Gruppen ersetzt sind (Alkoholreste, Nitrogruppe, Cl, Br, NO_2, COOH, HSO_3 usw.) der farbige Charakter erhalten."

Leistungskern und Seitenketten des Protoplasmamoleküls.

Überträgt man diese allgemein bekannten chemischen Tatsachen auf das Protoplasma, so wird man also mit Ehrlich annehmen dürfen, daß dasselbe gewisse Atomkomplexe von besonderer Struktur enthält, die seine jeweilige spezifische und eigenartige Zelleistungen bedingen, und daß neben diesen Atomkomplexen, die Ehrlich als Leistungskern des Protoplasmas bezeichnet, noch andere Gruppen, „Seitenketten", vorhanden sind, die zwar für diese spezifischen Zellfunktionen von untergeordneter Bedeutung sind, aber für die allgemeinen nutritiven Vorgänge, für die Assimilation und Verbrennung der Nahrungsstoffe in erster Linie in Betracht kommen.

Nun besteht die Assimilation der Nahrungsstoffe, wie schon der Name anzeigt, offenbar in einer Aufnahme dieser letzteren in das chemische Gefüge des Protoplasmas; mit anderen Worten, die Nährstoffe werden von den Zellen gebunden, und diese Bindung muß nach Ehrlich als eine chemische angesehen werden. So kann man z. B. die Zuckerreste den Zellen nicht einfach mit Wasser entziehen, sondern muß dieselben erst durch verdünnte Säuren abspalten, um sie in Freiheit zu setzen.

Nun setzt aber eine solche chemische Verankerung, wie jede Synthese, das Vorhandensein zweier bindender Gruppen von maximaler chemischer Verwandtschaft voraus, die aufeinander eingestellt sind. Die in den Zellen gelegenen nährstoffbindenden Atomgruppen belegt Ehrlich mit dem uns bereits bekannten Namen der Rezeptoren bezw. Nutrizeptoren, denen er die betreffenden bindungsfähigen Atomkomplexe des Nahrungsmoleküls als haptophore Gruppen gegenüberstellt, so daß also die Assimilation der Nahrungsstoffe hiernach auf genau das gleiche Schema gebracht erscheint, wie die Bindung der Toxine an das giftempfindliche Protoplasma.

In der Tat sieht Ehrlich in diesem letzteren Vorgange nur einen besonders gearteten, speziellen Fall des allgemeinen Assimilationsprozesses, sodaß also die Toxine nach seiner Auf-

fassung Substanzen darstellen, die, ohne wirkliche Nahrungsstoffe zu sein, doch zufälligerweise analoge haptophore Gruppen besitzen wie diese und daher auch nach dem gleichen Mechanismus verankert werden. Die Toxine wären hiernach gewissermaßen verdorbene, schädliche Nahrungsstoffe, eine Anschauung, die um so plausibler wird, wenn man bedenkt, daß ja in der Tat eine Reihe wirklicher Nahrungsstoffe, wie das Kasein oder die Serumeiweißkörper, imstande sind, nach Art der Toxine als Antigene zu fungieren und Antikörper zu erzeugen, wenn sie direkt, ohne vorhergehende Präparation durch die Verdauungssäfte, an gewisse Zellterritorien herantreten.

Ausschaltung der toxinbeladenen Rezeptoren.

Während nun aber die eigentlichen, für die Ernährung der Zelle bestimmten Substanzen bald nach ihrer Verankerung der Spaltung und Verbrennung zugeführt werden, wodurch die betreffenden Rezeptoren, die zeitweise durch ihre Bindung an die Nährstoffmoleküle außer Funktion gesetzt waren, wieder frei werden, scheint in jenen Fällen, wo es sich um Gifte oder nicht genügend präparierte Nahrungsstoffe handelt, die Bindung eine länger andauernde zu sein, indem es der Zelle eben nicht ohne weiteres gelingt, dieser angelagerten Fremdkörper Herr zu werden. Infolgedessen werden die betreffenden Seitenketten oder Rezeptoren für längere Zeit physiologisch ausgeschaltet, und es entsteht ein Defekt, den die Zelle in vielen Fällen dadurch auszugleichen sucht, daß sie die verloren gegangenen Gruppen regeneriert und durch neugebildete derselben Art und Konfiguration ersetzt.

Regeneration und Überproduktion der Rezeptoren.

Im Verlauf des typischen Immunisierungsverfahrens wird nun aber die Zelle, welche immer wieder mit neuen Antigenen überlastet wird, „sozusagen trainiert, die betreffende Seitenkette in immer ausgedehnterem Maße zu erzeugen. Bei derartigen Regenerationsvorgängen ist nicht die Kompensation, sondern eine Überkompensation die Regel und es wird bei den gewaltigen Steigerungen der Giftdosen endlich zu einem Punkte kommen müssen, an welchem ein solcher Überschuß an Seitenketten produziert wird, daß dieselben, um einen trivialen Ausdruck zu gebrauchen, der Zelle selbst zu viel werden und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben werden.“ Hiermit erscheint also der rätselhafte Vorgang der Antikörperproduktion in einfachster Weise auf bekannte und weitverbreitete physiologische und pathologische Prozesse zurückgeführt und als ein über das Ziel hinausgehender Regenerationsvorgang charakterisiert. Es mag übrigens an dieser Stelle noch erwähnt sein, daß Ehrlich durchaus nicht alle Nutrizeptoren der Zelle für geeignet hält, nach dem eben geschilderten Modus als Antikörper in das Blut überzutreten, sondern vielmehr nach ihrem immunisatorischen Verhalten drei verschiedene Arten derselben unterscheidet:

1. solche, die den allereinfachsten Funktionen des Stoffwechsels dienen, etwa der Aufnahme von Zuckerarten oder Fetten, und die nach Zerstörung der für kurze Zeit gebundenen Nahrungsstoffe wieder frei und funktionstüchtig erscheinen, ohne daß es zu einer Abstoßung derselben ins Blut käme;

2. solche, die infolge der physiologischen Ausschaltung, der sie durch die Bindung von Antigenen unterliegen, atrophieren und also einem Rezeptorenschwund verfallen (wir kommen

auf die Tatsachen, die zur Annahme eines Rezeptorenschwundes zwingen, noch in einem späteren Kapitel zu sprechen); und endlich

3. solche, die infolge der Verankerung der Antigene im Übermaße regeneriert werden und als Antikörper in das Blut übertreten.

Es hat sich nun aber herausgestellt, daß die bloße Verankerung der Antigene an die Zellen noch nicht genügt, um die Antikörperproduktion in Gang zu bringen, daß vielmehr hierzu noch ein besonderer „Bindungsreiz“ erforderlich ist. Sehr deutlich geht dies aus Beobachtungen hervor, welche Bruck unter der Leitung Wassermanns angestellt hat. Bruck immunisierte Meerschweinchen mit zwei verschiedenen, mehrere Jahre alten Tetanusgiftlösungen, deren eine bereits vollkommen ungiftig geworden war, während die andere noch eine schwache Wirksamkeit besaß. Beide Giftsorten zeigten noch vollkommen intakte Bindungsfähigkeit für das Antitoxin, mußten also ihre haptophoren Gruppen unverändert bewahrt haben. Trotzdem gab nur das eine dieser beiden Gifte, nämlich dasjenige, welches noch schwache toxische Wirkungen entfaltete, bei der Immunisierung ein Antitoxin, während es mit dem gänzlich unwirksam gewordenen Toxin nicht gelang, die Antikörperproduktion anzuregen. Es scheint somit, daß für die letztere auch die Reizwirkung der toxophoren Gruppe mit in Betracht kommt und daß also die bloße Ausschaltung gewisser haptophorer Gruppen durch Bindung noch nicht mit Notwendigkeit zur Überproduktion und Abstoßung derselben zu führen vermag.

Bindungsreiz.

Daß aber eine solche Ausschaltung von haptophoren Gruppen hier tatsächlich stattfindet, ja daß dieselbe sogar zu einer Neubildung von Rezeptoren führt, die jedoch infolge des mangelnden „Bindungsreizes“ nicht abgestoßen werden, sondern am Orte ihrer Entstehung „sessil“ bleiben, hat Bruck durch eine Reihe weiterer Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Bruck stellte folgende Überlegung an: spritzt man einem Meerschweinchen jenes ungiftig gewordene, aber noch bindungsfähige Tetanustoxin (Toxoid) ein, so wird ein Teil der spezifischen Rezeptoren dieses Tieres durch dasselbe abgesättigt, und es wird infolgedessen die Avidität dieser Rezeptoren zu weiteren Bindungen herabgesetzt sein müssen. Gibt man nun kurze Zeit nach dieser Injektion eine Dosis wirksamen Toxins, welche bei einem normalen Tier gerade noch tödlichen Tetanus verursacht, „so wird das Zentralnervensystem, dessen Rezeptoren ja zum Teil schon mit Toxoid besetzt sind, nicht befähigt sein, den gleichen Teil des Toxins zu binden, wie die Zellen des unvorbehandelten Tieres. Das Toxoidtier wird also zu einer tödlichen Vergiftung mehr Toxin brauchen als ein normales: mit anderen Worten, die Dosis letalis für das Toxin wird nach Vorhergabe von Toxoid erhöht sein müssen. Lassen wir nun aber der Toxoiddose nicht sofort eine Toxindose folgen, sondern warten wir 24 Stunden ab, so muß nach der Theorie folgendes eintreten. Die mit haptophoren Gruppen des Toxoids besetzten Zellen werden mit einer Neubildung und Überkompensation der unbrauchbar gewordenen Rezeptoren geantwortet haben, die nun aber infolge des Reizmangels an der Zelle festsitzen und nicht abgestoßen werden können. Was wird geschehen, wenn wir nun eine eben tödliche Toxindose folgen lassen? Es wird sich das Bild gerade umkehren. Die Zelle wird durch die neugebildeten Rezeptoren an Avidität zum Toxin zugenommen haben

Versuche von Bruck.

und infolgedessen schon auf geringere Dosen reagieren, d. h. *es wird eine Überempfindlichkeit eintreten und die Dosis letalis wird herabgesetzt werden können.*

Stadien der Antitoxinbildung.

In der Tat haben sich diese Schlußfolgerungen, die sich logisch aus der Ehrlichschen Theorie ergeben, nun auch im Experiment verifizieren lassen, und Bruck gelangte auf Grund dieser seiner interessanten Untersuchungen dazu, bei der Antitoxinbildung drei verschiedene Stadien zu unterscheiden. Das erste Stadium ist durch die Bindung der haptophoren Gruppe des Toxins an die entsprechenden Rezeptoren charakterisiert. Im zweiten Stadium erfolgt dann die Neubildung der ausgeschalteten Rezeptoren, die zunächst noch mit ihren Mutterzellen in Verbindung bleiben, um erst im dritten Stadium abgestoßen zu werden und in das Blut überzugehen. *Nur die ersten beiden Stadien erscheinen hierbei lediglich als Funktion der haptophoren Gruppe des Toxins. Dagegen bedarf es zur Abstoßung der neugebildeten Seitenketten einer besonderen Reizwirkung,* die, wie wir oben dargelegt haben, *von der toxophoren Gruppe des betreffenden Giftes ausgeübt zu werden scheint.*

Verlust der antigenen Funktion bei intakter Bindungsfähigkeit.

Es sind übrigens in der letzten Zeit noch manche andere hierhergehörige Tatsachen bekannt geworden, welche, wie die eben erwähnten Beobachtungen von Bruck, darauf hinweisen, daß Antigene ihre Fähigkeit, die Produktion von Antikörpern auszulösen, verlieren können, ohne an bindender Kraft eingebüßt zu haben. So hat z. B. Coca vor kurzem gefunden, daß Rinderblutkörperchen, welche durch Osmiumsäure fixiert worden waren, zwar noch imstande waren, spezifische Hämagglutinine und hämolytische Ambozeptoren zu absorbieren, daß sie aber keine antigenen Eigenschaften mehr zeigten, wenn sie Kaninchen eingespritzt wurden. Ganz ähnlich verhielt sich auch osmiertes Hühnerserum, das zwar mit spezifischem Antiserum typische Niederschläge gab, aber kein präzipitierendes Serum mehr zu erzeugen vermochte. Ob man auch für diese Fälle die Wirksamkeit eines „*Bindungsreizes*“ voraussetzen darf, der natürlich bei den durch die Osmierung veränderten Antigenen fortfallen müßte, oder ob man, wie Bang und Forssmann meinen, durch diese und ähnliche Beobachtungen zur Annahme zweier verschiedener Gruppen, einer *antikörperbindenden* und einer *antikörpererzeugenden* genötigt wäre, mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls eröffnet sich hier ein weites Feld für interessante und aussichtsreiche Experimentaluntersuchungen.

Der innige Zusammenhang, der nun nach Ehrlichs Auffassung zwischen den Vorgängen der normalen Assimilation und der Giftbindung und Giftwirkung besteht, gestattet, die Theorie noch etwas weiter auszubauen und die Bedeutung der verschiedenen Arten von Antikörpern dem Verständnisse näher zu führen.

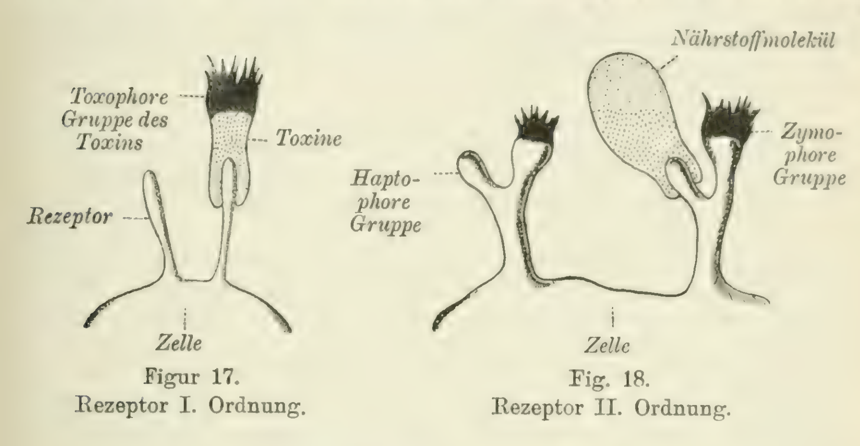
Ehrlichs Einteilung der verschiedenen Rezeptorentypen.

Wie bereits ausführlich auseinandergesetzt wurde, ist die Fixation der Nährstoffmoleküle nach Ehrlich als die unerläßliche Vorbedingung für die Ernährung der Zelle anzusehen. „Ein solches Riesenmolekül ist jedoch an und für sich für die Zellernährung unverwendbar und kann derselben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Prozesse in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. In sehr zweckmäßiger Weise wird solches erreicht werden können, wenn der „Fangarm“ des Protoplasmas gleichzeitig Träger einer fermentativen Gruppe ist und diese daher sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu ver-

dauenden und assimilierenden Beute bringt. Derartige zweckmäßige Einrichtungen, daß der Fangapparat zugleich verdauende Wirkung ausübt, finden wir ja in der ganzen Reihe der verdauenden höheren Pflanzen in der verschiedensten Art und Form. So sezernieren die Tentakeln der Drosera, also „Fangarme" im allergröbsten Sinne, die das gefangene Objekt umgeben, eine Flüssigkeit, die stark verdauende Wirkung ausübt."

„Verdauende" Funktion der ergophoren Gruppe und des Komplements.

In ganz analoger Weise werden wir uns also vorstellen können, daß der „Fangarm" des Protoplasmas, den wir uns ja als ein kompliziertes Gebilde zu denken haben, neben seiner haptophoren noch selbst



Figur 17. Rezeptor I. Ordnung.

Fig. 18. Rezeptor II. Ordnung.

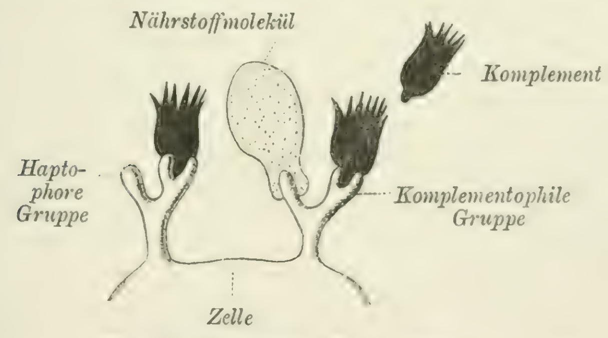


Fig. 19. Rezeptor III. Ordnung.

eine zweite aktive Gruppe besitzt, welche auf das Nahrungsmolekül im Sinne eines Fermentes (etwa gerinnungserzeugend) einzuwirken vermag. Wir haben diese aktive Gruppe bei früheren Gelegenheiten als ergophore charakterisiert.

Ferner ist aber noch der weitere Fall denkbar, daß die Rezeptoren zwar selbst keine fermentative Gruppe enthalten, aber imstande sind, gewisse im Blute kreisende Stoffe von fermentähnlichen Wirkungen mittels einer besonderen zweiten haptophoren Gruppe an sich zu fesseln. Erst durch die Vereinigung mit diesen Stoffen, die Ehrlich eben wegen ihrer ergänzenden Wirkung als Komplemente bezeichnet, erhält diese Art von Rezeptoren die Fähigkeit zur fermentativen Verarbeitung ihrer Beute, und wir hätten demgemäß drei verschiedene Rezeptorentypen zu unterscheiden, welche auf beistehendem Schema in

der uns bereits bekannten bildlichen Darstellungsweise Ehrlichs verzeichnet sind.

I. *Rezeptoren I. Ordnung.*
Sie besitzen nur eine *haptophore* Gruppe für das Nahrungsmolekül, aber *keine* ergophore Gruppe.

II. *Rezeptoren II. Ordnung.*
Sie besitzen eine *haptophore* Gruppe für das Nahrungsmolekül, daneben aber auch *ergophore* Gruppen.

III. *Rezeptoren III. Ordnung.*
Sie besitzen eine *haptophore* Gruppe für das Nahrungsmolekül, daneben aber noch eine *zweite* haptophore oder *komplementophile* Gruppe für die Verankerung der fermentähnlich gedachten Komplemente.

Verschiedene Typen von Antikörpern.

Es ist leicht zu ermessen, welcherart Antikörper entstehen müssen, wenn diese drei Formen von Rezeptoren nach dem oben geschilderten Mechanismus abgestoßen werden und in die Körpersäfte gelangen:

Die Rezeptoren I. Ordnung liefern die Antitoxine, Antikomplemente, Antifermente, Tropine.

die Rezeptoren II. Ordnung die Agglutinine, Koaguline, Präzipitine;

die Rezeptoren III. Ordnung endlich die hämolytischen, bakteriolytischen, kurz die zytolytischen Ambozeptoren, die Bordetschen Antikörper usw.; auch die Immunopsonine.

Normale und immunisatorische Antikörper.

Somit gibt also die Ehrlich'sche Theorie nicht nur eine sehr befriedigende Deutung des ganzen Vorganges der Antikörperproduktion, sondern sie vermag sogar über die verschiedenen Formen der entstehenden Antikörper Rechenschaft zu geben und die Beziehung zu den normalen Stoffwechselvorgängen des Organismus herzustellen. Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint es besonders lehrreich, daß wir bereits im vollkommen normalen Blutserum eine große Anzahl der verschiedenartigsten Antikörper, Ambozeptoren, Agglutinine, Präzipitine, Antifermente usw. angetroffen haben, denn diese Tatsache beweist uns, daß schon unter gewöhnlichen Verhältnissen gelegentlich gewisse Rezeptoren zur Abstoßung gelangen. Somit ist, wie wir bereits an anderer Stelle ausgeführt haben, *die im Verlaufe der Immunisierung erfolgende Neubildung von Antikörpern durchaus nicht als etwas prinzipiell Neues aufzufassen, sondern sie erscheint lediglich als eine einseitige Steigerung normaler und alltäglich sich abspielender Stoffwechselvorgänge.*

Aviditätssteigerung.

Daß bei diesem im Übermaß erfolgenden Regenerationsvorgange, wie wir wissen, schließlich Rezeptoren entstehen, die sich in manchen Beziehungen, *besonders durch ihre größere Avidität zu dem Antigen und durch größere Spezifität ihrer Wirkung von den im normalen Zustand gelieferten Produkten unterscheiden*, ist zwar keine unmittelbare Konsequenz der Ehrlichschen Theorie, läßt sich mit derselben aber wohl ohne Schwierigkeit in Einklang bringen. Man wird sich nämlich vorstellen können, daß diejenigen Rezeptoren, welche von vornherein mit den größten Affinitäten zu dem Antigen ausgestattet sind, auch zuerst und am ausgiebigsten mit diesem in Berührung treten, also der funktionellen Ausschaltung am stärksten unterliegen *und daher auch in größerem Maßstabe regeneriert werden als die weniger stark be-*

troffenen Rezeptoren geringerer Avidität. Da sich dieser Vorgang bei jeder neuen Zufuhr von Antigen wiederholen muß, so wird es also gewissermaßen zu einer Auslese und Anreicherung der avidesten Rezeptoren kommen und die durchschnittliche Affinität der gelieferten Immunprodukte wird bis zu einem gewissen Grade steigen müssen. Aber auch eine direkte Aviditätserhöhung der produzierten Antikörper dürfte als Anpassungsphänomen der Zelle an die einseitige Inanspruchnahme gewisser lebenswichtiger Teile, also als regulatorische Abwehrmaßregel, die andere Zellbestandteile zu schützen bestimmt wäre, unschwer verständlich sein. —

Konsequenzen der Ehrlichschen Theorie.

Man hat sich nun natürlicherweise bemüht, Ehrlichs Theorie nach allen Richtungen hin auf ihre Konsequenzen zu prüfen und insbesondere gewisse Grundvoraussetzungen derselben einer experimentellen Bearbeitung zu unterziehen. Die zu diesem Zwecke unternommenen Untersuchungen haben an verschiedenen Punkten eingesetzt.

Antitoxische Wirkung giftempfindlicher Organe.

Eines der wichtigsten Postulate der Ehrlichschen Theorie ist, wie wir gesehen haben, ohne Zweifel die Identität der Antikörper mit den Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen, von denen sie sich ja nur durch ihre leichtere Beweglichkeit, durch ihre Fähigkeit, in die Zirkulation überzutreten und im gelösten, freien Zustand in alle Organe gespült zu werden, unterscheiden sollen. Ist diese Annahme richtig, dann muß es aber möglich sein, mit Hilfe der zerriebenen giftempfindlichen Organe ganz ähnliche antitoxische Wirkungen zu erzielen wie mit echtem, immunisatorisch erzeugtem Antitoxin, und Wassermann und Takaki haben daher, von dieser Überlegung ausgehend, das folgende von uns bereits bei anderer Gelegenheit zitierte Experiment ausgeführt. Frische Gehirnsubstanz von Meerschweinchen, die ja für das Tetanusgift sehr empfänglich sind, wurde zu einem feinen Brei verrieben und mit dem Toxin vermischt. Wurde dieses Gemisch dann gesunden Meerschweinchen eingespritzt, so blieben sie am Leben, ohne auch nur eine Spur von Krankheitserscheinungen aufzuweisen, während viel geringere Dosen des Giftes für sich allein, ohne Gehirnzusatz injiziert, die Versuchstiere unter den typischen tetanischen Krampfanfällen zu töten vermochten. Der Gehirnbrei besaß somit in der Tat, wie es die Theorie erforderte, deutlich antitoxische Eigenschaften, während alle anderen Organe des Meerschweinchens, wie Leber, Niere, Milz, Muskulatur usw., sich in dieser Beziehung vollkommen unwirksam verhielten.

Ganz analoge Verhältnisse haben dann Kempner und Schepilewsky für das Botulismustoxin nachweisen können, das ja, wie das Tetanusgift, seinen Hauptangriffspunkt im Zentralnervensystem besitzt. Bemerkenswerterweise äußerte sich hierbei die giftparalysierende Eigenschaft des Gehirnbreies nicht nur bei direkter Mischung mit dem Gifte, sondern auch dann, wenn beide Substanzen getrennt injiziert wurden, und war auch in diesem Falle kein anderes Organ frisch getöteter Meerschweinchen imstande, irgendwelchen hemmenden Einfluß auf diese Intoxikation auszuüben.

Antitoxische Wirkung der Organlipoide.

Hingegen zeigte sich, daß neben dem Gehirnbrei noch eine Reihe von chemischen Substanzen verschiedener Art einen gewissen Schutz gegen das Botulismustoxin zu verleihen vermochten. Ölemulsion, Tyrosin, Antipyrin, vor allem aber Cholesterin und Lezithin, beides Verbindungen, die ja normalerweise im Zentralnervensystem enthalten sind, erwiesen sich in dieser Beziehung mit ganz besonderer Wirksamkeit be-

gabt, und es lag daher gewiß der Gedanke nahe, daß die entgiftenden Eigenschaften des Gehirnbreies auf diese *Lipoide* und nicht auf die Rezeptoren der Gehirnzellen zu beziehen sein könnten. Ein näheres Studium überzeugte jedoch die genannten beiden Forscher bald, daß diese Annahme nicht zutreffend ist. Denn erstens ist die Schutzwirkung dieser beiden Lipoide erheblich geringer als die des Zentralnervensystems, so daß es schon aus diesem Grunde unmöglich erscheint, die letztere durch die erstere zu erklären. Zweitens unterscheidet sich die Schutzwirkung des Gehirns von der aller anderen Substanzen dadurch, *daß sie sich auch bei zeitlich und örtlich getrennter Vorbehandlung*, ja sogar auch noch in *Heilungsversuchen* geltend macht, bei denen also die Einverleibung des Gehirnbreies erst längere Zeit nach der Einführung des Giftes erfolgt; und drittens konnte festgestellt werden, *daß das Gehirn bereits durch wenige Minuten langes Kochen seine Wirksamkeit vollkommen einbüßt*, während Emulsionen von Cholesterin oder Lezithin hierbei ihre schützenden Eigenschaften vollkommen unverändert bewahren.

Wenn demnach zwar nicht geleugnet werden kann, daß die genannten und vielleicht noch einige andere Lipoide, wie z. B. das Protagon, bei der Schutzwirkung des Zentralnervensystems eine gewisse Rolle spielen dürften, so haben die Versuche von Kempner und Schepilewsky doch zweifellos erwiesen, daß daneben noch *thermolabile giftneutralisierende Substanzen* in der frischen Nervensubstanz des Gehirns enthalten sind, die man wohl berechtigt ist, mit Ehrlichs Rezeptoren zu identifizieren. Nach neueren Untersuchungen von Tiffeneau und Marie ist übrigens über $^{9}/_{10}$ der giftneutralisierenden Wirkung der Gehirnsubstanz auf diese thermolabilen „albuminoiden“ Stoffe zu beziehen, so daß also für die Wirkung der Lipoide tatsächlich nur wenig Spielraum mehr übrig bleibt.

Während also, wie wir gesehen haben, die Gehirnsubstanz *hochgradig giftempfindlicher Tierspezies* (außer dem Meerschweinchen kommen hier noch Kaninchen, Pferd und Mensch in Betracht) mit bedeutenden antitoxischen Eigenschaften ausgestattet erscheint, entbehrt sie bei manchen wenig empfindlichen Arten oft jeder Schutzwirkung. So ist z. B. die Schildkröte vollkommen refraktär gegen das Tetanusgift und ihr Gehirn zeigt dementsprechend auch nur eine ganz schwache antitoxische Kraft, wenn es mit dem Toxin in vitro zusammengebracht und dann den Versuchstieren injiziert wird.

Parallelismus von Giftempfänglichkeit und antitoxischer Wirkung.

Allerdings muß hervorgehoben werden, *daß dieser Parallelismus zwischen Giftempfänglichkeit des Zentralnervensystems und Schutzwirkung durchaus nicht bei allen Tierspezies zu beobachten ist.* Der Grund davon ist ohne Schwierigkeit einzusehen.

Während nämlich die *antitoxische Kraft* des Gehirnbreies lediglich durch die *Menge der entsprechenden Rezeptoren* (bezw. der lipoiden Substanzen) bedingt wird, die er enthält und die das Gift zu verankern und neutralisieren vermögen, ist die *Giftempfindlichkeit* des lebenden Organs außerdem noch von der *besonderen Disposition seiner Zellen für die Einwirkung der betreffenden toxophoren Gruppe*, von ihrer speziellen *Vulnerabilität* abhängig, und diese braucht natürlich in gar keinem bestimmten Verhältnis zu der Zahl ihrer bindenden Gruppen zu stehen. So kann es also vorkommen, daß die Gehirnsubstanz einer bestimmten

Spezies sehr reich an Rezeptoren ist, während sie trotzdem nur eine mäßige Giftempfindlichkeit aufweist und erst erkrankt, wenn ein großer Teil ihrer haptophoren Gruppen durch Toxinmoleküle besetzt wird. Und andererseits ist es denkbar, daß das Zentralnervensystem einer hochgradig empfindlichen Spezies doch nur relativ wenig Gift zu binden vermag, so wenig, daß seine antitoxische Wirkung bei derartigen Versuchen, wie sie WASSERMANN angestellt hat, gar nicht in Erscheinung zu treten brauchte. In diesem Falle würde also schon die Besetzung weniger Rezeptoren durch die Toxinmoleküle genügen, um zu einer schweren Erkrankung der betreffenden Gehirnzellen Veranlassung zu geben.

So dürfte es sich wohl erklären, daß manche Toxine, die zweifellos auf das Nervensystem einzuwirken vermögen, wie das Gift der Kobraschlange oder das Diphtheriegift, dennoch von der Gehirnsubstanz des Meerschweinchens in vitro nicht merklich gebunden zu werden scheinen, wenn man nicht die Deutung v. DUNGERNS für solche Fälle vorzieht, daß nämlich beim Absterben der Zellen Umsetzungen erfolgen können, durch welche die giftbindenden Gruppen des Protoplasmas ihre Affinität zu dem Gifte verlieren.

Wie dem auch sei, jedenfalls bieten derartige Tatsachen der Erklärung keine besonderen Schwierigkeiten dar und sind jedenfalls weit davon entfernt, mit EHRLICHS Theorie unvereinbar zu sein, wie man wohl hier und da auf der Seite ihrer Gegner angenommen hat.

Hingegen bieten uns die eben angestellten Erwägungen die willkommene Gelegenheit, noch einer wesentlichen Erweiterung der EHRLICHschen Theorie zu gedenken, die zwar implicite bereits in unserer Darstellung enthalten ist, aber wegen ihrer großen Wichtigkeit doch eine besondere Besprechung verdient.

Ihrem Wesen nach legt nämlich die EHRLICHsche Theorie das Hauptgewicht auf die Bindung der Toxine oder der anderen Antigene an gewisse Zellrezeptoren. Ob mit dieser Bindung gleichzeitig eine toxische Wirkung der verankerten fremdartigen Substanzen einhergeht, das ist bis zu einem gewissen Grade (vgl. oben p. 279) für die Produktion der Antikörper gleichgültig, denn für diese kommt ja — abgesehen von dem erwähnten Bindungsreiz — nur *die funktionelle Ausschaltung gewisser haptophorer Gruppen in Betracht, nicht aber eine Schädigung der ganzen Zelle durch den toxophoren Komplex des Giftmoleküls.*

Immunisierung mit Toxoiden.

Hierin liegt zunächst die Erklärung für die sonst kaum verständliche Tatsache, weshalb *abgeschwächte* Toxine, deren toxophore Gruppe entweder im Verlaufe der Aufbewahrung spontan verloren gegangen ist oder durch chemische Eingriffe künstlich zerstört wurde, dennoch ihre antigene Funktion vollkommen bewahrt haben. Ja, es ist nach den Anschauungen EHRLICHS sogar ganz selbstverständlich, daß derartig abgeschwächte Gifte für die Immunisierung ganz erheblich geeigneter sein müssen, als die hochtoxischen unveränderten Gifte, da ja bei ihnen die nicht nur überflüssige, sondern sogar schädliche Wirkung der toxophoren Gruppe auf das Zellprotoplasma in Wegfall kommt, *die zweifellos den normalen Ablauf der Regenerationsphänomene und somit der Antikörperproduktion nur zu stören vermag.* Für die immunisierende Wirkung des Toxins ist eben nur dessen *haptophore* Gruppe von ausschlaggebender Bedeutung, während der toxische Effekt nur eine unerwünschte Nebenwirkung darstellt, die

sich bei Verwendung der ungiftigen Toxoide ohne weiteres eliminieren läßt.

Antitoxinproduktion in unempfindlichen Organen

Ist diese Anschauung zutreffend, dann leuchtet aber ein, daß gerade die giftempfindlichen Organe, d. h. diejenigen, welche dem Einfluß der toxophoren Gruppe am meisten unterworfen und zugänglich sind, nicht die besten Antikörperbildner abgeben werden, sondern im Gegenteil jene Organe, die zwar geeignete Rezeptoren enthalten, um das betreffende Toxin zu verankern, dabei aber für seine Giftwirkung nur sehr wenig empfänglich sind. Daß solche Organe in der Tat existieren, das wird nicht nur durch den normalen Gehalt des Blutserums an verschiedenartigen Antikörpern höchst wahrscheinlich gemacht, sondern auch durch Experimente von Wassermann und anderen Forschern direkt bewiesen, die zeigen konnten, daß das Kaninchen, im Gegensatz zum Meerschweinchen, nicht nur in seinem Zentralnervensystem, sondern auch in der Milz und Leber Rezeptoren für die Verankerung des Tetanusgiftes besitzt, also in Organen, welche durchaus nicht durch besondere Empfindlichkeit für dieses Toxin ausgezeichnet erscheinen.

Nach dem eben Gesagten ist es ferner leicht einzusehen, daß solche Tiere, welche auch in weniger lebenswichtigen und empfindlichen Organen Rezeptoren für ein bestimmtes Toxin enthalten, für eine systematische Immunisierung mit demselben viel geeigneter sein werden als andere Spezies, bei denen sich diese haptophoren Gruppen auf ein einziges, besonders empfängliches Organ konzentrieren. Demgemäß sind auch Kaninchen viel leichter gegen Tetanus zu immunisieren als Meerschweinchen, die, wie bereits ausgeführt, nur in ihrer Gehirnsubstanz genügende Mengen von Rezeptoren enthalten, um im Wassermannschen Versuche eine deutliche Schutzwirkung auszuüben. Noch bedeutend günstiger kann man übrigens nach Loewi und Meyer die Immunisierungsverhältnisse beim Kaninchen gestalten, wenn man sich des Kunstgriffes bedient, die wichtigsten Nervenstämme in der Umgebung der Injektionsstelle durch Umschnürung für das Tetanusgift zu sperren. Nicht nur werden bei dieser Art der Behandlung viel größere Mengen des Tetanusgiftes vertragen als sonst, es kommt auch zu einer viel reichlicheren Antitoxinproduktion, offenbar deshalb, weil in diesem Falle die Nervenzellen vor der schädigenden Einwirkung des Giftes bewahrt bleiben und die Bildung der Antitoxine in den übrigen, nicht giftempfindlichen Organen um so ungestörter vor sich gehen kann.

Welchen Einfluß diese verschiedene Verteilung der Rezeptoren auf die Widerstandsfähigkeit der betreffenden Tierspezies zu nehmen vermag, darauf werden wir noch später zurückzukommen haben.

Wie man aus unseren bisherigen Ausführungen entnehmen kann, haben also die Versuche, die Ehrlichsche Theorie auf ihre Grundvoraussetzung, die Identität der Antikörper mit den Rezeptoren, zu prüfen, keinerlei Tatsachen zutage gefördert, welche ihr widersprechen oder auch nur schwer mit ihr vereinbar erscheinen würden.

Dasselbe gilt von einer weiteren Konsequenz dieser Theorie, die zu nicht minder interessanten Experimenten geführt hat.

Wenn nämlich die haptophore Gruppe des Antitoxins mit derjenigen der entsprechenden Zellrezeptoren identisch ist und wenn wirklich, wie Ehrlich annimmt, das Antitoxin mit dem Toxin zu einer

inaktiven chemischen Verbindung zusammentritt, dann darf die Injektion eines genau neutralen Gemisches von Gift und Gegengift von keinerlei Antitoxinproduktion gefolgt sein. Denn da die grundsätzliche Vorbedingung für die Entstehung von Antikörpern nach Ehrlichs Theorie in dem Vorhandensein bindungsfähiger Gruppen an dem injizierten Antigen zu sehen ist, die von den entsprechenden Zellrezeptoren verankert werden, so ist klar, daß von vornherein jede Möglichkeit einer Antitoxinbildung abgeschnitten sein muß, wenn die haptophoren Gruppen des Toxins bereits vor ihrer Einführung in den Organismus durch das zugesetzte Antitoxin abgesättigt und verstopft sind.

Immunisierung mit neutralen Gemischen von Toxin und Antitoxin.

Derartige Immunisierungsversuche mit exakt neutralisierten Gemischen von Toxin und Antitoxin sind nun in der Tat von verschiedenen Forschern — ich nenne nur Kretz und Rehns — angestellt worden und haben genau das von der Theorie geforderte Resultat ergeben. Es gelang nicht, mit solchen kompensierten Gemischen irgendwelche Antitoxinproduktion hervorzurufen, **wenn wirklich alle Komponenten des betreffenden Giftes, auch die Toxone, vollkommen durch das Antitoxin abgesättigt worden waren.**

Dagegen gelang es Dreyer und Madsen, mit unvollständig neutralisiertem Diphtherietoxin, das nur noch freie Toxone enthielt, Antikörper zu erzielen, die sich in keiner Weise von dem echten Diphtherieantitoxin unterscheiden ließen und insbesondere das Diphtherietoxin ebenso zu neutralisieren vermochten wie das Toxon. Da die giftigen Eigenschaften der Toxone weit weniger intensive und auffällige sind als die des Toxins und auch erst viel später in Erscheinung treten, so leuchtet hiernach ein, wie wichtig bei derartigen Versuchen eine vollkommen exakte Neutralisierung durch das Antitoxin ist und wie eine Nichtbeachtung auch des geringsten freien Giftüberschusses zu gänzlich irrigen Resultaten führen kann.

Immunisierung mit Toxonen.

Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Immunisierung mit zelligem Material. Als solches dienten bei den vorliegenden Experimenten teils agglutinierte Typhusbazillen, teils sensibilisierte Erythrozyten. Wir geben nebenstehend in etwas gekürzter Form und anderer Anordnung einige der Versuchsprotokolle von Neisser und Lubowski wieder, welche sich auf Typhusbazillen beziehen, die mit einem 500- bis 1000fachen Überschuß an Agglutinin zusammengebracht worden waren. Um ganz sicher zu gehen, zentrifugierten die genannten beiden Forscher die Typhusbazillen nach dieser ersten Absättigung von der serumhaltigen Suspensionsflüssigkeit ab und brachten sie neuerdings mit großen Agglutininmengen in Berührung, worauf die Bazillen mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und schließlich Kaninchen unter die Haut oder in die Bauchhöhle eingespritzt wurden. Etwa 7 Tage nach der Einspritzung wurde dann den Versuchstieren Blut aus der Ohrvene entzogen und dessen Agglutinationswert in der üblichen Weise festgestellt.

Immunisierung mit agglutinierten Bazillen.

Wie aus folgender tabellarischer Zusammenstellung hervorgeht, war es also zweifellos gelungen, **auch mit agglutinierten Typhusbazillen die Produktion von Agglutininen im Körper des Kaninchens anzuregen. Vergleicht man jedoch die hierbei erhaltenen Agglutinationswerte mit jenen, welche sich bei der Injektion normaler, nichtagglutinierter Bazillen ergaben, so springt das abnorme Verhalten der agglutininbeladenen Mikro-**

organismen sofort in die Augen. Im Mittel hatten nämlich die letzteren nur etwa den 10. Teil jener Agglutininmenge entstehen lassen, welche nach der Einspritzung normaler, nichtagglutinierter Bakterien auftrat. In mehreren Fällen war sogar hierbei jede Agglutininproduktion vollkommen ausgeblieben.

	Agglutinationswert vor der Einspritzung	Eingespritzte Menge	Maximaler Agglut.-Wert nachher	Mittel
		Agglutin. Bazillen		
1	0	2 Agarkulturen	0	
2	0	2 "	0	
3	0	2 "	0	
4	1:10	2 "	1: 40	
5	0	2 "	1: 20	1:106
6	0	2 "	1: 40	
7	0	2 "	1:320	
8	0	2 "	1:160	
9	1:20	2 "	1:320	
10	1:40	2 "	1:160	
		Nicht agglutinierte Bazillen		
1	0	0,8 Agarkulturen	1: 640	
2	0	2 "	1:1280	1:1093
3	0	1,2 "	1:2560	
4	0	2 "	1: 160	
5	0	1 "	1: 640	
6	1:40	1,6 "	1:1280	

Immunisierung mit sensibilisierten Erythrozyten.

Ganz analog verliefen die Versuche, welche v. Dungern und später Sachs mit immunkörperbeladenen Erythrozyten angestellt haben. Auch hier hatten zwar die mit Ambozeptor gesättigten roten Blutkörperchen nicht immer völlig die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, verloren, es trat jedoch stets sehr deutlich eine starke Beeinträchtigung derselben durch die Absorption des Immunkörpers zutage.

In quantitativer Hinsicht stehen somit die Ergebnisse aller dieser Versuche in bester Übereinstimmung mit Ehrlichs Anschauungen, indem sie beweisen, daß es in der Tat durch Absättigung und Verstopfung der haptophoren Gruppen dieser Antigene gelingt, ihre immunisierende Fähigkeit auf ein Minimum zu reduzieren.

Woher kommt es aber, daß im Gegensatz zu den früher erwähnten Experimenten mit neutralisiertem Toxin die antigene Funktion der Typhusbazillen und roten Blutkörperchen durch ihre Verbindung mit den betreffenden Antikörpern nicht vollkommen vernichtet wird? Weshalb kommt auch den agglutinierten Bakterien, den ambozeptorbeladenen Erythrozyten noch eine, wenn auch nur geringe immunisierende Fähigkeit zu?

Erklärung der antigenen Wirkung sensibilisierter Zellen.

Auf diese Frage sind verschiedene Antworten möglich. Wie wir in einer früheren Vorlesung gehört haben, ist das Bindungsvermögen des Typhusbazillus für die spezifischen Agglutinine ein ganz kolossales, derart, daß unter Umständen das 22000fache jener Agglutininmenge absorbiert werden kann, welche eben zur Erzeugung der Gruber-Widalschen Reaktion ausreicht. Unter diesen Umständen ist es daher trotz

der von Neisser und Lubowski gebrauchten Vorsichtsmaßregeln wohl nicht ausgeschlossen, daß denn doch ein Teil der Rezeptoren bei ihren Versuchen nicht vollkommen abgesättigt wurde und daß es gerade diese freigebliebenen haptophoren Gruppen waren, auf welche die geringe beobachtete Antikörperproduktion bezogen werden muß. Ähnliches gilt wohl auch von den Sachsschen Versuchen mit roten Blutkörperchen.

Daneben ist jedoch noch eine andere Erklärung denkbar, die für gewisse Fälle große Wahrscheinlichkeit zu besitzen scheint. Wir haben bereits bei anderer Gelegenheit ausdrücklich hervorgehoben, daß die Verbindung zwischen den Antikörpern und Antigenen in vielen Fällen keine sehr feste ist, sondern schon durch relativ wenig eingreifende Prozeduren, durch einfaches Erwärmen oder durch Behandlung mit verdünnten Säuren oder Alkalien gesprengt werden kann.

Zersetzung der Verbindung von Antigen und Antikörper im Organismus.

Es wäre nun gewiß nicht unplausibel, anzunehmen, daß eine derartige Zersetzung der neutralen Verbindung von Agglutinin und agglutinierbarer Substanz innerhalb gewisser Grenzen unter Umständen auch im Tierleibe vor sich gehen könnte, so daß also haptophore Gruppen des Antigens in Freiheit gesetzt würden, die dann ihre immunisierende Wirkung entfalten könnten. Wie man sich hierbei den Mechanismus dieses Spaltungsvorganges zu denken hätte, ist natürlich nicht ohne weiteres zu sagen. Es sei hier nur auf zwei verschiedene Momente hingewiesen, die hierbei in Betracht kommen könnten.

Einmal wäre es nämlich denkbar, daß ein Teil des Immunkörpers, der ja meist weniger widerstandsfähig zu sein pflegt, als die Antigene, durch besondere digestive oder oxydative Kräfte des Organismus zerstört würde, so daß sich also gewissermaßen im Tierleibe ein ähnlicher Vorgang abspielen würde, wie wir ihn bei der Erhitzung eines inaktiven Gemisches von Schlangengift und Gegengift beobachtet haben, das bei dieser Prozedur infolge der Vernichtung des Antitoxins seine Giftigkeit wieder gewinnt.

Daneben gibt es jedoch noch eine zweite Möglichkeit. Erinnern wir uns nämlich an den bereits mehrfach von uns gebrauchten Vergleich, nach welchem Antigene und Antikörper aufeinander etwa so einwirken, wie Säure und Alkali, so leuchtet ein, daß das Antigen aus der neutralen Verbindung beider, die also einem Salze entsprechen würde, noch in anderer Weise in Freiheit gesetzt werden kann. Wie nämlich die Säure eines beliebigen Salzes durch Zusatz einer stärkeren Säure verdrängt werden kann, wie also z. B. die Kohlensäure des Marmors durch Salzsäure freigemacht wird, die sich dann selbst an Stelle der ersteren mit dem Kalk verbindet, so bedarf es auch in unserem Falle offenbar nur einer haptophoren Gruppe von größerer Avidität zu dem Antigen, um die Antikörper aus ihrer neutralen Verbindung zu verdrängen.

Haben also die Gewebsrezeptoren des Versuchstieres im speziellen Falle eine größere Affinität zu den Antigenen, als die gleichzeitig mit ihnen eingeführten Antikörper, so ist ganz selbstverständlich, daß die neutrale Verbindung der beiden Antagonisten infolgedessen gesprengt werden muß und daß die betreffenden Antigene der Bazillen oder Blutkörperchen mit den avideren Gewebsrezeptoren in Kontakt treten. Dann sind aber wieder die unerläßlichen Vorbedingungen für eine immunisierende Wirkung erfüllt und die Versuchsergebnisse der genannten Autoren in einfachster Weise aufgeklärt.

Welche dieser beiden Erklärungsmöglichkeiten nun auch tatsächlich realisiert sein mag, jedenfalls beweisen die angeführten Versuche zur Genüge, daß die supponierte Spaltung der Verbindung von Antigen und Antikörper im Tierleibe niemals eine vollständige ist, sondern immer nur einen sehr kleinen Bruchteil der injizierten Menge betrifft.

Auch die scheinbar abweichend verlaufenden Experimente fügen sich somit, wie man sieht, zwanglos in den weiten Rahmen der Ehrlichschen Theorie ein, so daß also das Gesamtresultat aller der mannigfaltigen Versuche, die zur Prüfung ihrer Grundlagen und wichtigsten Konsequenzen unternommen wurden, zweifellos zu ihren Gunsten ausgefallen zu sein scheint.

Literatur.

Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrbuch, 1897.
Ders., Schlußbetrachtungen in Nothnagels Handbuch.
Pohl, Arch. intern. de Pharmacodynam., Tome VII und VIII.
Hirschlaff, Berl. klin. Wochenschr., 1902.
Bashford, Arch. internat. de Pharmacodynam., Tome VIII und IX.
Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., 1903.
Ehrlich, v. Leyden-Festschrift, 1898.
Wassermann und Takaki, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
Loewi und Meyer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. LVII, 1908.
Kempner und Schepilewski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, 1898.
v. Dungern, Die Antikörper. Fischer, Jena 1903.
Kretz, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. XXII, 1901.
Rehns, Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1901.
Neisser und Lubowski, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXX, 1901.
Sachs, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXX, 1901.
Coca, Biochem. Zeitschr., Bd. XIV, 1908.
Tieffeneau und Marie, Ann. de l'Inst. Pasteur, Tome XXII, 1908.

XVIII. Varianten der Seitenkettentheorie.

Daß gegen eine neue, umfassende und prinzipiell so außerordentlich wichtige Theorie wie die EHRLICHsche auch mancherlei Einwendungen erhoben worden sind, ist wohl selbstverständlich. Freilich sind diese Einwendungen ihrem Wert und ihrer Bedeutung nach sehr verschieden einzuschätzen. Eine ganze Reihe derselben beruhte auf offenbaren Mißverständnissen, die sich im Verlauf der Diskussion bald aufklärten und damit gegenstandslos wurden. Andere waren darauf zurückzuführen, daß sich einzelne Autoren allzu ängstlich an die von EHRLICH gelegentlich gebrauchten Ausdrücke klammerten und wörtlich nahmen, was nur bildlich gemeint war, oder daß sie gewisse nebensächliche Details seiner Theorie bekämpften und nun meinten, damit ihre Grundlagen erschüttert zu haben. Wieder andere Gegner der Theorie wandten sich in ihrer Kritik weniger gegen EHRLICHS Lehre selbst, als gegen gewisse Übertreibungen und Verballhornungen, welche sie durch übereifrige und in spekulativer Richtung wenig begabte Anhänger erfahren hatte.

Es würde begreiflicherweise den Rahmen dieser Vorlesungen weit überschreiten, wollten wir auf alle derartigen gegen die EHRLICHsche Theorie ins Feld geführten Argumente näher eingehen.

Neben diesen mißverständlichen und zum Teil ganz unberechtigten Einwänden sind nun aber auch von mancher Seite sehr beachtenswerte Vorschläge gemacht worden, die EHRLICHsche Theorie nach gewissen Richtungen hin zu modifizieren, sie den neugefundenen Tatsachen besser anzupassen und sie dadurch gegen die Angriffe zu sichern, die von besonderen Gesichtspunkten aus gegen sie gerichtet werden könnten. Von einigen dieser Versuche soll in dem vorliegenden Kapitel die Rede sein. —

Landsteiners physikalisch-chemische Theorie.

Wie wir bereits mehrfach zu erwähnen Gelegenheit hatten, sind manche Forscher, darunter LANDSTEINER und seine Mitarbeiter, der Überzeugung, daß die Reaktionen zwischen den Antikörpern und ihren Antigenen nicht als rein chemische Vorgänge anzusehen seien, sondern als physikalisch-chemische Reaktionen zwischen Stoffen kolloidaler Natur. Ebenso ist es nach diesen Forschern „bei dem gegenwärtigen Stande der Kenntnisse kaum angemessen, die Substanz des Protoplasmas als eine bestimmte Verbindung anzusehen, deren Konstitution durch ein Schema darstellbar wäre, das der Valenztheorie entsprechend aufgebaut ist“. Vielmehr scheine die andere Vorstellungsweise zweckmäßiger zu sein, derzufolge das Protoplasma als ein System von (z. T. kolloidalen) Stoffen angesehen wird, „in dem wesentliche Anteile nicht nach fixen, sondern nach variablen Verhältnissen verbunden sind, und das sich in einem veränderlichen Gleichgewichtszu-

stand befindet“. Treten nun Giftstoffe mit besonders ausgebildeten Affinitäten zu bestimmten Protoplasmateilen an die Zelle heran, so erfolgt nach der Anschauung LANDSTEINERS zwar keine chemische Bindung des Giftes an eine Seitenkette der Zelle, wie dies die EHRLICHsche Theorie erfordern würde, wohl aber bewirkt der Eintritt der Giftmoleküle in das Protoplasma und die sich daran anschließenden Kolloidreaktionen eine Störung des gegebenen Gleichgewichtszustandes. Nun gibt es bei derartigen chemischen Systemen, wie sie LANDSTEINER für das Protoplasma postuliert, Vorgänge, welche darin bestehen, daß sie auf äußere Einflüsse so reagieren, als würden sie diese Vorgänge aufzuheben bestrebt sein. So ruft z. B. Temperaturerhöhung in solchen Systemen Prozesse hervor, bei denen Wärme absorbiert wird usf. Ebenso sei es eine Eigenschaft solcher im Gleichgewicht befindlichen Systeme, daß nach Ausschaltung eines Teiles der an dem Gleichgewicht beteiligten Substanzen Reaktionen eintreten, vermöge deren der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt werde, und somit neue Mengen jener Stoffe entstehen. Damit sind wir aber bei demselben Vorgang angelangt, der nach der EHRLICHschen Theorie zur Deckung des gesetzten Zelldefekts führt, nur daß derselbe hier nicht als Ersatz einer ausgeschalteten, den Protoplasmamolekülen angehörigen Seitenkette auftritt, sondern als Neubildung eines an dem Gleichgewicht beteiligten und durch die Reaktion mit dem Gifte ausgeschalteten kolloidalen Zellbestandteils, und daß dieser Ersatz nicht als vitaler, auf einen Endzweck hin, also teleologisch arbeitender Vorgang aufgefaßt wird, sondern als ein nur scheinbar zweckmäßiges Ausgleichsphänomen in einem gestörten chemischen System.

Ob freilich mit dieser veränderten Fassung der Theorie der Giftwirkung und Antikörperproduktion viel gewonnen ist, muß als ziemlich fraglich bezeichnet werden. Jedenfalls macht sie die in großem Überschuß erfolgende Produktion von Antikörpern keineswegs verständlich, so daß LANDSTEINER selbst meint, es müßten besondere Hilfsannahmen gemacht werden, um erklären zu können, daß die Restitution der gesetzten Störungen in höherem Ausmaße erfolgt, als zur Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes erforderlich sei. Daß hier die EHRLICHsche Theorie mit ihrem Hinweis auf die biologischen Tatsachen der Überkompensation von Defekten und auf andere ähnliche vitale Vorgänge anschaulicher und plausibler wirkt, scheint mir nicht zweifelhaft.

Theorie von Kassowitz.

Ganz anderer Art und in mancher Beziehung viel weitgehender sind die Reformvorschläge, die KASSOWITZ in seiner Schrift „Metabolismus und Immunität“ niedergelegt hat. Während LANDSTEINER, wie wir gesehen haben, den Versuch gemacht hat, die EHRLICHsche Theorie dadurch zu modifizieren, daß er an Stelle chemischer Kräfte und Affinitäten physikalische bezw. physikalisch-chemische Adsorptionskräfte setzte, sieht KASSOWITZ gerade darin das Hauptverdienst EHRLICHS auf dem Gebiete der Immunitätslehre, „daß er von Anfang an die chemische Natur der hier zu erforschenden Vorgänge erkannt und allen Anfechtungen gegenüber siegreich verteidigt habe“.

Wie EHRLICH nimmt also KASSOWITZ an, daß die Toxine durch chemische Verwandtschaftskräfte auf gewisse Protoplasmamoleküle einwirken. Hier beginnen aber sofort die Unterschiede in der Auffassung

beider Gelehrter. Wie wir wissen, ist EHRLICH der Anschauung, daß das Toxin durch gewisse Gruppen der Protoplasmamoleküle verankert wird und sie einerseits durch diese chemische Bindung physiologisch inaktiv macht und aus dem Stoffwechselgetriebe ausschaltet, andererseits aber durch die Wirkung seiner toxophoren Gruppe Schädigungen bestimmter Art im Protoplasma hervorruft.

Theorie der Giftwirkung.

KASSOWITZ sieht dagegen als die Grundvoraussetzung jeder Giftwirkung, sei sie nun durch echte Toxine oder durch Gifte bekannter chemischer Konstitution bedingt, die Eigenschaft an, die Protoplasmamoleküle zu zersetzen und zum Zerfall zu bringen. Zwar gibt KASSOWITZ natürlich ohne weiteres zu, daß sehr viele giftige Substanzen lediglich auf Grund physikalischer Kräfte, auf Grund von Löslichkeitsverhältnissen u. dgl. in den Organen gespeichert werden; wenn diese Stoffe nun aber aus den Zellipoiden, die ja nur eine Art von Reservestoffen darstellen, in das eigentliche, lebende Protoplasma übertreten, dessen „Riesenmoleküle" von außerordentlicher Labilität und Unbeständigkeit sein müssen, so sei auch hier ein mehr oder minder ausgedehnter Protoplasmazerfall, ein Einsturz der kompliziert gebauten Moleküle die Folge.

Wodurch unterscheiden sich nun aber nach der Anschauung von KASSOWITZ die Toxine von den Giften bekannter chemischer Konstitution? — Um hierüber zu einer klaren Vorstellung zu gelangen, stellt dieser Gelehrte folgende Betrachtung an. Vergleicht man die beiden Gifte, welche sich durch annähernd gleiche Wirkung auf das Zentralnervensystem auszeichnen, nämlich das Strychnin und das Tetanusgift, miteinander, so fällt sofort auf, daß „die tödliche Dosis des Tetanospasmins viele tausend Mal kleiner ist als die zur Erzeugung tödlichen Starrkrampfes notwendige Strychninmenge". Auch die anderen Toxine sind ja bekanntlich in unvergleichlich viel kleineren Dosen wirksam, als die wohldefinierten chemischen Gifte.

Unterschied zwischen Toxinen und chemisch definierten Giften.

Wie ist es nun möglich — so fragt KASSOWITZ — daß dieselbe Zahl von Protoplasmamolekülen, deren Zerstörung notwendig ist, damit die Reflexerregbarkeit der in Frage kommenden zentralen Nervenwege den zur Entstehung der Krämpfe notwendigen Grad erreicht, das eine Mal durch eine bestimmte Zahl von Strychninmolekülen, das andere Mal durch eine vielleicht tausendmal kleinere Zahl von Molekülen des Tetanustoxins zum Zerfall gebracht wird? Die Antwort auf diese Frage kleidet KASSOWITZ zunächst in Form eines Gleichnisses. „Wenn 1000 Bäume gefällt werden sollen und diese Arbeit das eine Mal von 1000 Holzfällern, das andere Mal aber von einem einzigen geleistet werden soll, dann kann in dem ersten Falle jeder Arbeiter einen Baum übernehmen, in dem anderen aber bleibt nichts anderes übrig, als daß der eine Arbeiter einen Baum nach dem andern fällt." Verlassen wir diesen Vergleich und kehren wir wieder zu den Giften und Toxinen zurück, so ergibt sich daraus folgende Schlußfolgerung bezw. Nutzanwendung. „Die Strychninmoleküle haben eine chemische Verwandtschaft zu gewissen „toxophilen" Atomkomplexen der Protoplasmamoleküle und reißen diese Komplexe, wenn sie in ihre molekulare Nähe gelangen, aus ihrem losen Verbande mit den übrigen Komplexen heraus, und dabei geht das ganze Molekül in die Brüche. Bleibt aber der durch das Giftmolekül losgerissene Komplex mit diesem verbunden, so kann dasselbe Giftmolekül keine weitere Giftwirkung hervorrufen. So viele Giftmoleküle

daher in Aktion treten können, so viele Protoplasmamoleküle würden zerstört werden . . .“

Ganz anders müssen sich aber die Vorgänge bei der Wirkung der Toxine gestalten. Wenn hier dieselbe Zahl von Protoplasmamolekülen zerstört werden soll wie von den chemisch definierten Giften, in unserem Falle also vom Strychnin, und wenn diese Wirkung durch eine viel geringere Zahl von Toxinmolekülen hervorgerufen werden soll, dann kann dies nur in folgender Weise geschehen: „Jedes Toxinmolekül reißt in derselben Weise wie das Giftmolekül die Atomgruppe des Protoplasmamoleküls, zu der es durch eine chemische Verwandtschaft hingezogen wird, mit einer gewissen Kraft an sich und bewirkt dadurch eine Zersetzung dieses hochgradig labilen Moleküls. Aber diesmal muß die Bindung des Toxinmoleküls an die losgerissene toxophile Gruppe eine dermaßen lockere sein, daß sie in dem Momente des allgemeinen Zusammenbruchs ebenfalls wieder gelöst wird und das frei gewordene Toxinmolekül wieder seine zerstörende Wirkung an dem nächsten und der Reihe nach an vielen anderen Protoplasmolekülen entfalten kann.“ Man sieht, Kassowitz stellt sich also die Wirkungsweise der Toxine ganz ähnlich vor, wie man sich vielfach den Mechanismus der Fermentwirkungen gedacht hat, bei denen man ja auch eine temporäre Bindung des Fermentmoleküls an ein Nährstoffmolekül anzunehmen geneigt war und dasselbe nach dem eingetretenen Zerfall dieses Nährstoffmoleküls wieder frei werden ließ, um es sofort auf ein weiteres Molekül überspringen und dort seine zersetzende Tätigkeit von neuem beginnen zu lassen.

In der Tat haben ja die Fermente unter anderem gerade diese hier in Betracht kommende Eigenschaft mit den Toxinen gemein, daß sie nämlich ihre Wirkungen in unvergleichlich geringeren Substanzmengen auszuüben imstande sind, als die gewöhnlichen, chemisch wohldefinierten Reagentien.

Erklärung der Inkubationsdauer der Toxine.

Aus diesen Voraussetzungen ergibt sich nun aber in ungezwungener Weise eine weitere wichtige Eigenschaft der Toxine. Da diese nämlich, wie wir gesehen haben, wegen der geringen Zahl ihrer in Aktion tretenden Moleküle ihre Zerstörungsarbeit nicht mit einem Schlage, sondern nur nach und nach und an einem zersetzlichen Molekül nach dem andern vollziehen können, so ist einleuchtend, daß sich ihre Wirkung nicht momentan äußern kann, wie bei den Giften bekannter chemischer Konstitution, sondern daß sie eine gewisse Inkubationsdauer benötigt, um in Erscheinung zu treten. Vermehrung der wirksamen Toxinmoleküle würde, wie dies ja tatsächlich auch der Fall ist, hiernach zweifellos eine Abkürzung der Latenzzeit hervorrufen müssen. Völlig verschwinden würde dieselbe jedoch nach dieser Theorie erst dann, wenn so viele Toxinmoleküle zu gleicher Zeit tätig sein könnten, wie bei der Vergiftung mit den chemisch definierbaren Giften, was aber, wie Kassowitz meint, wohl nur ganz ausnahmsweise vorkommen dürfte.

Wie man sieht, bringt also diese Theorie der Giftwirkungen zwei charakteristische Eigenschaften der Toxine, ihre außerordentliche Wirksamkeit in minimalen Substanzmengen und den zögernden, erst nach Ablauf einer bestimmten Inkubationsperiode erfolgenden Eintritt der Vergiftungssymptome, in sehr anschaulicher Weise unserem Verständnis

näher, indem sie dieselben gleichzeitig in ein Kausalverhältnis zueinander zu setzen vermag.

Theorie der Antitoxinbildung.

Nun muß jede Theorie der Toxinwirkungen, die Anspruch auf Beachtung erheben will, sich notwendigerweise auch mit den antigenen Eigenschaften der Toxine, also mit ihrer Fähigkeit, die Produktion von Antikörpern auszulösen, auseinandersetzen. Hören wir also, wie KASSOWITZ sich die Entstehung der Antitoxine vorstellt.

Nach seiner eben dargelegten Theorie wird, wie wir gesehen haben, die toxophile Gruppe des Protoplasmamoleküls durch das Toxin vorübergehend chemisch gebunden. Dabei wird das labile Protoplasmamolekül in seinem Bau derart erschüttert, daß es zerfällt, während sich das Toxinmolekül seinerseits wieder aus der lockeren Bindung mit der losgerissenen toxophilen Atomgruppe freimacht, um seine zerstörende Wirkung sofort auf das nächste Protoplasmamolekül zu übertragen, wo sich derselbe Vorgang wiederholt. Auf diese Weise werden also fortwährend neue toxophile Gruppen aus den Protoplasmamolekülen in Freiheit gesetzt, die an die Säfte abgegeben werden können und vermöge ihrer Affinität zu dem Toxin eben die Antitoxine darstellen.

Wie man sieht, hat also KASSOWITZ den fundamentalen Gedanken EHRLICHS, daß die Antikörper nichts anderes seien, als die von der Zelle getrennten toxophilen Atomgruppen, vollinhaltlich akzeptiert und ist nur bezüglich des Mechanismus anderer Meinung, nach welchem diese Abstoßung der giftbindenden, im Kreislauf die Funktion von Antitoxinen ausübenden Zellbestandteilen erfolgen soll. KASSOWITZ gibt dabei seiner Auffassung von dem Wesen der Antikörperproduktion deshalb vor der EHRLICHschen den Vorzug, weil es ihm unwahrscheinlich vorkommt, daß eine Zelle, deren normale Nahrungszufuhr durch Besetzung und Ausschaltung gewisser Rezeptoren eingeschränkt ist, imstande sein sollte, eine so kolossale Menge von Ersatzrezeptoren zu produzieren, wie dies nach der EHRLICHschen Theorie angenommen werden müßte. Dagegen wäre das bereits in einem früheren Kapitel ausführlich besprochene Mißverhältnis zwischen der einverleibten Toxinmenge und der Quantität der produzierten Antitoxine nach der Theorie von KASSOWITZ leicht verständlich, da ja nach derselben eine ganz geringe Zahl von Toxinmolekülen dazu hinreichen muß, der Reihe nach eine große Anzahl von Protoplasmamolekülen zum Zerfall zu bringen und daher auch eine große Menge von toxophilen Gruppen in Freiheit zu setzen.

Theorie der Aviditätssteigerung.

KASSOWITZ geht nun aber noch einen Schritt weiter und sucht auch für die von uns bereits mehrfach besprochene Aviditätssteigerung der produzierten Antikörper, die im Verlauf der Immunisierungsvorgänge zu beobachten ist, eine befriedigende Erklärung zu gewinnen.

Nach seiner Auffassung muß, wie wir gesehen haben, jede freigewordene Seitenkette bezw. toxophile Atomgruppe vor ihrer Befreiung eine chemische Bindung mit der antigenen Gruppe des Toxins eingegangen sein, da sie ja nur durch diesen Koppelungsvorgang aus dem Gefüge des Protoplasmamoleküls herausgerissen wird. Nun kann man sich vorstellen, „daß zwei Atomkomplexe, die miteinander chemisch verbunden waren, nach der Lösung ihrer Verbindung nicht notwendigerweise dieselbe Anordnung ihrer Atome und daher auch nicht wieder genau dieselben chemischen Eigenschaften und Verwandtschaften haben müssen wie vor ihrer Vereinigung“.

In welchem Sinne freilich diese Änderung der Eigenschaften der miteinander reagierenden Komponenten vor sich gehen muß, ob sie zu einer Steigerung oder zu einer Abschwächung der Affinitäten führen muß, darüber läßt sich natürlich a priori gar nichts Sicheres behaupten. Hier macht nun KASSOWITZ die bis zu einem gewissen Grade willkürliche Annahme, daß der Effekt der von ihm postulierten Koppelung und Wiederloskoppelung von Toxin und toxophiler Gruppe in einer beiderseitigen Steigerung der chemischen Anziehungskräfte, in einer Aviditätserhöhung bestehe, und sucht diese Annahme durch ein Gleichnis zu stützen, das sich an den von uns bereits mehrfach zu Hilfe gezogenen Vergleich EMIL FISCHERS vom Schlüssel und Schloß anlehnt. „Denken wir uns nämlich" — so meint KASSOWITZ — „Schlüssel und Schloß nicht aus starrem Metall, sondern aus einem etwas nachgiebigeren Material gebildet, und nehmen wir weiter an, daß sie zwar leidlich zueinander passen, aber doch noch gewisse Inkongruenzen aufweisen; und nun pressen wir den modellierbaren Schlüssel in das ebenfalls modellierbare Schloß und ziehen ihn dann wieder heraus, so wird das Resultat wahrscheinlich das sein, daß nunmehr zwischen beiden eine viel genauere Relation bestehen wird, als vor diesem Manöver, und zwar wird an dieser besseren Anpassung sowohl der Schlüssel als auch das Schloß partizipieren."

Es ist übrigens leicht einzusehen, daß in solchen Fällen, wo im Gegensatz zu der obigen Annahme die sich trennenden beiden Atomkomplexe eine Verminderung ihrer Affinitäten erfahren würden, sowohl die Giftwirkung wie die Produktion der Antikörper sehr bald zum Stillstand kommen müßte, da ja die chemische Verwandtschaft des Toxins zu den Protoplasmamolekülen nach wiederholter Bindung und Wiederlosreißung von der toxophilen Gruppe bald so gering werden müßte, daß überhaupt keine weitere Bindung mehr eintritt. Wie man sieht, ist also die Annahme von KASSOWITZ zweifellos in sich logisch begründet.

Ob freilich der ganze Vorgang, der sich hiernach zwischen Toxin und toxophilen Atomkomplexen abspielen soll, vom chemischen Standpunkt aus möglich erscheint, wollen wir hier unerörtert lassen. — Wir wollen uns jedoch, ohne uns in dieser Richtung endgültig zu entscheiden, einmal versuchsweise auf den genannten Standpunkt stellen und mit KASSOWITZ erwägen, welche weiteren Folgerungen sich aus seiner Annahme für die Immunitätslehre ziehen lassen.

Reassimilierung toxophiler Gruppen

Betrachten wir zu diesem Zwecke ein Stadium des immunisierten Organismus, wo bereits zahlreiche Seitenketten losgerissen sind und mit gesteigerten Affinitäten in den Gewebssäften flottieren. Da diese toxophilen Seitenketten ja ihrer Provenienz nach Bruchstücke der Protoplasmamoleküle darstellen, so nimmt KASSOWITZ an, daß sie auch gelegentlich wieder zum Aufbau derselben verwendet werden, daß sie mit anderen Worten assimiliert oder, richtiger, reassimiliert werden können. Diese reassimilierten toxophilen Gruppen treten nun natürlich mit ihren gesteigerten Affinitäten zum Toxin in die Protoplasmamoleküle ein, und es ist somit klar, daß diese letzteren infolgedessen gegen früher einen etwas abweichenden Bau erlangen müssen. Bei den sich im Verlauf des Stoffwechselgetriebes einstellenden Wachstums- und Vermehrungsvorgängen der Protoplasmamoleküle werden diese sich dann in der geänderten, neuen Form reproduzieren, und die notwendige Folge davon

wird sein, daß sie nun, wenn sie aus irgend einem Anlasse, etwa bei ihrer physiologischen Funktion, zerfallen, wieder solche Seitenketten von hoher Affinität in Freiheit setzen werden. Mit anderen Worten: durch die Reassimilation der spezifisch avider gewordenen Seitenketten hat das Protoplasma nunmehr die Fähigkeit erlangt, Antitoxine zu sezernieren, ohne selbst mehr unter der direkten zersetzenden Einwirkung des Toxins zu stehen. So erklärt sich also nach KASSOWITZ die langandauernde, oft viele Jahre hindurch anhaltende Produktion der Antikörper.

„Allergie".

Da ferner nach diesen Darlegungen die Körperzellen des immunisierten Organismus mit ungewöhnlich großer Avidität zu dem betreffenden Toxin ausgestattet sind, so ist einleuchtend, daß sich derselbe einer neuerlichen Einverleibung des Giftes gegenüber anders verhalten muß, als ein normaler. „Infolge der stärkeren Anziehung zu dem Antigen müßte die Zerstörung der Protoplasmamoleküle rascher und in der gleichen Zeiteinheit häufiger erfolgen, als in den noch nicht vorbehandelten Protoplasmen, und diese Beförderung des Protoplasmazerfalles müßte sich natürlich auch in einer früheren und reichlicheren Produktion von Antikörpern geltend machen", eine Schlußfolgerung aus der KASSOWITZschen Theorie, die vorzüglich mit den beobachteten und in einem früheren Kapitel von uns geschilderten Tatsachen übereinstimmt. Auch gewisse noch später eingehender zu betrachtende Phänomene der Überempfindlichkeit, die übrigens die EHRLICHsche Theorie in genau der gleichen Weise zu deuten vermag, ergeben sich als einfache Konsequenz obiger Darlegungen.

Erklärung der histogenen Immunität.

Endlich sucht KASSOWITZ auf Grund seiner Theorie der Toxinwirkung und der Antikörperproduktion auch eine Erklärung für jene merkwürdige Form der Giftimmunität zu geben, bei der Antitoxine im Blute vollkommen fehlen und die man daher, da sie ja offenbar nicht durch die giftneutralisierenden Eigenschaften der Körpersäfte bedingt sein konnte, als histogene oder Gewebsimmunität bezeichnet hat. Wie wir in einem späteren Kapitel noch ausführlicher darzulegen haben werden, stellt man sich vom Standpunkt der EHRLICHschen Seitenkettentheorie aus vor, daß es in solchen Fällen zu einem Verlust der toxophilen Protoplasmagruppen, zu einem Rezeptorenschwund gekommen sei und daß in einem derartig veränderten und immun gewordenen Organismus die Toxine einfach deshalb nicht mehr zu wirken vermögen, weil sie eben keine passenden Rezeptoren mehr vorfinden. —

Anders KASSOWITZ. Um seinem Gedankengang folgen zu können, müssen wir auch hier wieder von jenem bereits mehrfach erwähnten Vorgange ausgehen, der eine so wichtige Rolle in der KASSOWITZschen Theorie spielt, nämlich von der abwechselnden Verankerung und Wiederlosreißung des Toxinmoleküls von den toxophilen Gruppen des Protoplasmas. Wie wir früher auseinandergesetzt haben, nimmt KASSOWITZ an, daß beide Komponenten nach ihrer Trennung insofern verändert sind, daß sie nunmehr stärkere Affinitäten zueinander besitzen als vorher. Da sich nun dieser Vorgang der Verkoppelung der Toxine mit den Seitenketten immer wieder wiederholt, also die Aviditätssteigerung mit jeder neuen Bindung und Trennung weiter in die Höhe getrieben wird, so ist theoretisch jedenfalls die Möglichkeit gegeben, daß diese Aviditäten schließlich einen so beträchtlichen Stärkegrad erreichen, daß die Koppelung nicht wieder gelöst werden kann.

In den Zellsäften würden dann also die Verbindungen der Toxine mit den Seitenketten flottieren.

Nun haben wir früher angenommen, daß die aus dem Protoplasmamolekül herausgerissenen *freien*, d. h. nicht mit Toxin verbundenen toxophilen Gruppen reassimiliert und wieder zum Aufbau der zerfallenen Moleküle verwendet werden können. Da nun aber in dem jetzt von uns betrachteten Stadium der Immunisierung wenigstens ein Teil der losgerissenen Seitenketten nicht im freien Zustand existiert, sondern nur in Verbindung mit dem Toxin, so bleibt den Zellen nach der Anschauung von Kassowitz nichts anderes übrig, *als sie eben in diesem Zustande*, d. h. *mit den an ihnen verankerten Toxingruppen zu assimilieren.*

Reassimilierung toxophiler, mit Toxin verbundener Gruppen.

Stellt sich dieser Vorgang in größerem Ausmaße ein, so müßte dies folgende Konsequenzen nach sich ziehen. Die Protoplasmamoleküle, die bisher mit stark toxophilen Seitenketten ausgestattet und daher für das Toxin empfindlich, ja überempfindlich waren, *erscheinen nun mit Atomgruppen garniert, die bereits sämtlich Toxinmoleküle verankert haben.*

Da somit alle Affinitäten der toxophilen Gruppen bereits abgesättigt erscheinen und die gleichgebauten Atomgruppierungen sich gegenseitig nicht anzuziehen und überhaupt miteinander nicht chemisch zu reagieren vermögen, so ist einleuchtend, daß die auf solche Weise veränderten Protoplasmamoleküle kein Gift mehr zu verankern imstande sein können, *also gegen den Angriff der Toxine gefeit sein müssen.* Aber auch noch eine weitere Folge müßte sich aus dieser abgeänderten Konstitution des Protoplasmas ergeben, daß nämlich keine freien toxophilen Seitenketten von demselben mehr sezerniert werden könnten, *daß also die Antikörperproduktion in diesem Stadium erlahmen müßte.* Damit wären aber die beiden charakteristischen Grundphänomene der histogenen Immunität aus den Prämissen der Kassowitzschen Theorie abgeleitet. —

Wie wir gesehen haben, vermag diese Theorie also in der Tat von einer ganzen Reihe wichtiger Phänomene der Immunitätslehre in anscheinend befriedigender Weise Rechenschaft zu geben. Freilich müssen manche andere Anwendungen derselben, die Kassowitz in seiner Schrift gemacht hat, als weniger glücklich und gelungen bezeichnet werden und verraten deutlich, daß ihm die eigene Anschauung, die ja nie durch Bücherstudium ersetzt werden kann, auf diesem Gebiete mangelt. Immerhin dürfte seine Theorie aber, als das Werk eines in spekulativer Richtung ungewöhnlich begabten Kopfes, einer gewissen Beachtung wert sein, und jedenfalls nicht die ignorierende Behandlung verdienen, mit der man sich bis jetzt über sie hinweggesetzt hat.

Ob diese Theorie freilich jene ungeheure heuristische Fruchtbarkeit in sich birgt, welche die Ehrlichsche Seitenkettentheorie ausgezeichnet hat und heute noch auszeichnet, ist schwer zu ermessen und muß der Zukunft überlassen bleiben. Nur diese Fruchtbarkeit aber ist es, welche einer Theorie wirklichen Wert verleiht, und ich kann es mir nicht versagen, an dieser Stelle jene Worte zu zitieren, die Ehrlich selbst zur Verteidigung seiner Lehre gegen mancherlei Angriffe ausgesprochen hat:

„Man kann von einer Theorie nicht verlangen, daß sie mit einem Male *alle* verschlungenen Geheimnisse eines so schwierigen Gebietes enthüllt. Die Theorie soll in erster Linie heuristischen Wert haben

und die Möglichkeit geben, zur Klärung komplizierter Verhältnisse gangbare Bahnen einzuschlagen. Sie soll den Weg ebnen: ihn zu beschreiten muß dem wissenschaftlichen Forscher oft in mühevoller Arbeit vorbehalten bleiben. Nur die experimentelle Analyse kann dann die Wissenschaft weiter fördern, nicht die hochfahrenden Worte einer irreführenden Dialektik."

Literatur.

Landsteiner und Jagić, Münchn. med. Wochenschr., 1903, Nr. 18.
Landsteiner und Reich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LVIII, 1908.
Kassowitz, Metabolismus und Immunität. M. Perles, Wien 1907.
Ehrlich, Münchn. med. Wochenschr., 1903, Nr. 33 und 34.

XIX. Die Formen der antitoxischen Immunität.

Unter Immunität versteht man, wie allgemein bekannt, die Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen krankmachenden Agentien, speziell gegenüber den pathogenen Mikroorganismen und ihren Giften.

In der ganzen dynamischen Fassung, die wir dem Infektionsproblem in früheren Vorlesungen zuteil werden ließen, liegt nun schon implicite enthalten, daß weder die Immunität eines Organismus, noch deren Widerspiel, seine Empfänglichkeit für gewisse Krankheitserreger, eine fixe und unveränderliche Eigenschaft sein kann, sondern daß sie von den mannigfaltigen inneren physiologischen oder pathologischen Vorgängen abhängig sein muß, die sich in dem betreffenden Organismus entweder spontan oder infolge der Veränderung der äußeren Lebensbedingungen abspielen. Demgemäß unterliegt also die Immunität bezw. die Empfänglichkeit jedes tierischen Organismus, wie alle anderen physiologischen Funktionen, zweifellos schon unter normalen Verhältnissen fortwährenden Schwankungen und Veränderungen, die sich jedoch für gewöhnlich innerhalb gewisser Grenzen zu halten pflegen und deshalb meist unbemerkt verlaufen. Erst wenn aus irgendwelchen Ursachen die sozusagen physiologischen Grenzen überschritten werden, wenn die Amplitude dieser Schwankungen den gewöhnlichen Wert erheblich und auffällig übersteigt, pflegen wir diese Tatsache durch die Wahl eines besonderen Namens zum Ausdruck zu bringen, indem wir von einer erworbenen Immunität bezw. einer erworbenen Empfänglichkeit sprechen und ihr als Gegensatz die angeborene gegenüberstellen. Tatsächlich bezeichnen jedoch diese Namen, wie leicht einzusehen ist, nicht wirkliche Gegensätze, sondern nur Extreme, zwischen denen alle möglichen stufenweisen Übergänge existieren, mit anderen Worten, quantitative und nicht qualitative Differenzen.

Angeborene und erworbene Immunität.

Die angeborene, natürliche Resistenz kann nun entweder Erbteil einer ganzen Tierspezies sein, oder nur bestimmte Rassen betreffen, oder endlich sich auf einzelne Individuen beschränken. So ist z. B. der Mensch für Rinderpest, Schweinerotlauf, Rauschbrand und manche andere Tierseuchen vollkommen immun; einzelne Schafrassen, wie z. B. die algerischen Schafe, zeichnen sich durch besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand und Pocken aus; endlich sind Beispiele von individueller Widerstandsfähigkeit oder Empfänglichkeit gegenüber gewissen Infektionskrankheiten besonders zur Zeit von Epidemien leicht zu beobachten und wohl auch jedem Arzte aus seiner eigenen praktischen Erfahrung gegenwärtig.

Es genügen nun oft schon relativ außerordentlich geringfügige Veränderungen der äußeren Lebensbedingungen, um die natürliche Re-

sistenz des Menschen wie der Tiere zu beeinflussen bezw. herabzusetzen. Mangelhafte, qualitativ oder quantitativ unzureichende Ernährung, übermäßige Anstrengungen, starke Erhöhung oder Erniedrigung der Körpertemperatur, körperliche oder psychische Traumen, Kummer und Sorgen, ferner gewisse Stoffwechselstörungen, chronischer Alkoholismus und noch eine Reihe von anderen Schädlichkeiten sind bekanntermaßen imstande, die Krankheitsdisposition sehr wesentlich zu erhöhen und den Organismus für Infektionserreger empfänglich zu machen, die sonst im Körper nicht zu haften vermögen. Andere Einwirkungen erzeugen dagegen eine Steigerung der Resistenz, eine erworbene Immunität. Am häufigsten entsteht eine solche allerdings im Anschluß an eine spontan aufgetretene Infektionskrankheit, und man spricht deshalb in diesem Falle geradezu von einer **natürlich erworbenen Immunität**, im Gegensatz zu der **künstlich erworbenen**, zu deren Erzeugung man sich planmäßiger Eingriffe in das Stoffwechselgetriebe des Organismus bedient, welche, wie wir gesehen haben, zumeist die im Verlaufe der natürlichen Infektionsprozesse auftretenden Vorgänge in milderer und gefahrloserer Form nachzuahmen suchen.

Natürlich und künstlich erworbene Immunität.

Je nachdem sich weiterhin die erworbene Immunität gegen eine größere Zahl von Krankheitserregern oder Toxinen oder nur gegen eine einzige Art derselben richtet, unterscheidet man eine nichtspezifische und eine spezifische Immunitätsform, je nachdem sich endlich die Widerstandsfähigkeit auf die lebenden Mikroorganismen oder auf deren giftige Stoffwechselprodukte und Leibesbestandteile bezieht, eine antibakterielle und eine antitoxische Form.

Hiernach ergäbe sich also das folgende, ziemlich allgemein gebräuchliche Einteilungsschema der Immunitätsphänomene:

Allgemeine Einteilung der Immunitätsformen.

Immunität.

A. Natürlich, angeboren
- a) antibakteriell
- b) antitoxisch

B. Erworben
- **I. Auf natürlichem Wege.**
  - a) antibakteriell:
    1. nicht spezifisch,
    2. spezifisch.
  - b) antitoxisch.
- **II. Auf künstlichem Wege.**
  - α) aktiv
    - a) antibakteriell:
      1. nicht spezifisch,
      2. spezifisch.
    - b) antitoxisch.
  - β) passiv
    - a) antibakteriell } spezifisch.
    - b) antitoxisch } spezifisch.

Ohne die Zweckmäßigkeit dieses Schemas bezweifeln zu wollen, müssen wir jedoch betonen, daß es in den meisten Punkten nicht wirklich wesentliche Merkmale zu Einteilungsprinzipien benutzt, sondern Kriterien mehr zufälliger und sekundärer Natur, die mit dem speziellen Charakter und Mechanismus der verschiedenen Immunitätsformen jedenfalls nur sehr indirekt zusammenhängen.

Wir wollen daher im folgenden versuchen, im Anschluß an die ausführlich dargelegten theoretischen Anschauungen Ehrlichs ein anderes Schema zu entwickeln, das gerade den verschiedenartigen Mecha-

nismus der Immunitätsphänomene zur Grundlage der Einteilung nimmt und das, indem es also das ätiologische Moment in den Vordergrund rückt, trotz seines zweifellos mehr hypothetischen Charakters doch vielleicht instruktiver sein dürfte.

Wir wollen nur die Grundeinteilung der Immunität in eine antibakterielle und eine antitoxische Form von dem obigen Schema beibehalten und uns zunächst der Betrachtung der letzteren zuwenden.

Antitoxische Immunität.

Nun wissen wir, daß die notwendige Voraussetzung jeder Toxinwirkung in der Verankerung des Giftes an die giftempfindlichen Organe besteht und daher an die Existenz geeigneter Rezeptoren geknüpft erscheint, ohne die ja nach Ehrlichs Auffassung eine solche chemische Bindung nicht zu denken ist. Fehlen daher in einem tierischen Organismus alle Rezeptoren für ein bestimmtes Toxin, dann ist also auch jede Möglichkeit einer Giftwirkung desselben von vornherein ausgeschlossen, das betreffende Tier ist absolut giftfest. Hiermit hätten wir aber bereits eine erste und fundamentale Form der antitoxischen Immunität kennen gelernt: die Immunität infolge Rezeptorenmangels. — Es ist leicht vorauszusehen, daß diese Art der Giftfestigkeit durch eine besondere und sehr wichtige Eigenschaft ausgezeichnet sein muß.

Immunität infolge Rezeptorenmangels.

Da nämlich nach Ehrlichs Theorie die Gegenwart geeigneter Rezeptoren nicht nur als Vorbedingung für die Giftwirkung, sondern auch für die Produktion von Antikörpern angesehen werden muß, so ist klar, daß bei dieser Form der Immunität jede Entstehung von Antitoxinen vollkommen ausgeschlossen ist, so oft man auch die Injektion des Toxins wiederholen mag. Das eingeführte Gift kreist dann eben, ohne gebunden zu werden, im freien Zustande so lange in den Gefäßen, bis es entweder durch Oxydations- oder Spaltungsvorgänge zerstört oder durch die Sekretionsorgane eliminiert wird, was natürlich je nach den besonderen Umständen des Falles sehr verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen kann. Die beiden Hauptkriterien der Immunität durch Rezeptorenmangel wären demnach: 1. vollkommene Unfähigkeit der Gewebe, das betreffende Toxin zu binden, und 2. Ausbleiben jeder Antitoxinproduktion, und es obliegt uns im Anschluß an diese Erwägungen nur noch, zu untersuchen, ob Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß diese zunächst lediglich theoretisch postulierte Immunitätsform tatsächlich auch in der Natur realisiert erscheint.

Nun hat Metschnikoff in seinem umfassenden Werke über die Immunität bei Infektionskrankheiten eine Reihe von Tatsachen und Beobachtungen mitgeteilt, die wohl kaum einer anderen Deutung fähig sein dürften. Wir wollen uns damit begnügen, aus der Fülle des Materials nur ein einziges besonders instruktives Beispiel hier anzuführen. Eidechsen, besonders aber Schildkröten, sind selbst gegen große Mengen von subkutan injiziertem Tetanustoxin vollkommen immun. Bei einer im Aquarium gehaltenen Schildkröte konnte nun Metschnikoff noch vier Monate nach der Toxininjektion so große Giftmengen im Blute vorfinden, daß es mit Leichtigkeit gelang, Mäuse durch Einspritzung desselben unter tetanischen Erscheinungen zu töten, und bei einem anderen Exemplare derselben Spezies, das jedoch im Brutschrank bei 37° gehalten wurde, besaß das Blut noch zwei Monate nach der Einspritzung deutlich toxische Eigenschaften. Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß bei diesen Tieren weder in der Kälte noch bei Brüt-

temperatur eine Bindung des Tetanustoxins an die Gewebe stattfindet und daß daher nach EHRLICHS Auffassung ein Mangel an geeigneten Rezeptoren für dieses Gift bei der Schildkröte angenommen werden muß.

Dementsprechend konnte auch niemals auch nur eine Spur von Antitoxinproduktion bei dieser Tierspezies beobachtet werden, so daß also alle erforderlichen Bedingungen dafür erfüllt erscheinen, um die Immunität der Schildkröte gegen das Tetanusgift in die erste Gruppe unseres Schemas einreihen zu dürfen.

Diese Giftfestigkeit ist natürlicherweise eine angeborene. Es gibt jedoch, wie wir noch sehen werden, auch Fälle, bei denen erst im Verlaufe immunisatorischer Eingriffe ein Verlust gewisser Rezeptoren, ein **Rezeptorenschwund** oder wenigstens eine **Abnahme ihrer Affinität zu dem Toxin** zustande kommt, die dann natürlich ebenfalls zu einer Herabsetzung der Giftempfindlichkeit führen kann. Nur der Vollständigkeit wegen mag hier übrigens auch noch an jene von KASSOWITZ supponierte Form der Giftunempfindlichkeit erinnert sein, welche durch Reassimilierung losgetrennter und mit Toxinmolekülen verbundener Seitenketten zustande kommen soll und welche sich in ihren Wirkungen genau so äußern müßte, wie die eben besprochene Form des Rezeptorenschwundes, da ja in beiden Fällen jede Affinität zu den haptophoren Gruppen des betreffenden Giftes vollkommen fehlen würde.

Immunität infolge Giftfestigkeit der bindungsfähigen Zellen.

Nun ist zwar, wie bereits auseinandergesetzt, die Anwesenheit der giftbindenden Rezeptoren eine unerläßliche Vorbedingung für das Zustandekommen jeder Toxinwirkung. Daneben muß jedoch noch eine weitere Bedingung erfüllt sein, damit überhaupt Vergiftungserscheinungen auftreten können. Es müssen nämlich jene Zellen, welche das Toxin zu verankern imstande sind, auch für die Wirkung seiner toxophoren Gruppe empfänglich sein und durch sie eine merkliche Schädigung und Beeinträchtigung ihrer normalen Funktionen erleiden. **Denn fehlt diese Empfänglichkeit, so wird zwar das Toxin von den betreffenden Zellen absorbiert und gebunden werden, aber trotzdem keine irgendwie auffälligen Funktions- und Gesundheitsstörungen hervorrufen können.** Es wird also in diesem Falle **— und damit ist die zweite der möglichen Immunitätsformen charakterisiert — trotz der Bindung des Toxins an gewisse Gewebselemente, dennoch jede Erkrankung des vergifteten Tieres ausbleiben.**

Es ist klar, daß sich diese zweite Form der Immunität in einem sehr wesentlichen Punkte von der früher geschilderten ersten Art unterscheiden muß: dadurch nämlich, daß bei ihr **die Fähigkeit der Antikörperproduktion in vollem Maße erhalten sein muß,** da diese letztere ja nur von der Bindung des Toxins, nicht aber von seiner Giftwirkung abhängig erscheint, also zwar durch seine haptophore, nicht aber durch seine toxophore Gruppe bestimmt wird.

Auch für diese zweite Kategorie unseres Schemas läßt sich ein von METSCHNIKOFF herrührendes Beispiel anführen. Der Kaiman (Alligator mississippiensis) ist gegen Tetanusgift ebenso unempfindlich wie die Schildkröte und vermag große Giftdosen ohne jede Krankheitserscheinungen zu ertragen. Gleichwohl ist der Mechanismus der Immunität hier zweifellos ein ganz anderer, denn das eingespritzte Toxin verschwindet bei diesen Tieren sehr rasch aus dem Kreislauf, und es kommt binnen relativ kurzer Zeit zur Antitoxinproduktion. Besonders am Blute älterer Alligatoren konnte METSCHNIKOFF oft schon 24 Stunden

nach der Einverleibung des Giftes deutliche antitoxische Wirkungen nachweisen, während es vorher — wie das Blut dieser Reptilien überhaupt — vollkommen wirkungslos war.

Es findet sich somit in diesem Falle — in bester Übereinstimmung mit unserem Schema — starke Bindungsfähigkeit der Gewebe für das Tetanustoxin und energische Antitoxinproduktion mit absoluter Giftimmunität vereint, eine Trias von Phänomenen, die wir nur durch die Annahme erklären können, daß bei dem Alligator eine vollkommene Unempfindlichkeit der Zellen für die Einwirkung der toxophoren Gruppe des Giftmoleküls bestehen muß.

Einen ganz abweichenden Mechanismus weist eine dritte Form von Giftimmunität auf. Wir haben bereits bei einer früheren Gelegenheit darauf hingewiesen, daß es Tiere gibt, die nicht nur in den giftempfindlichen Organen Rezeptoren für die Verankerung eines bestimmten Toxins besitzen, sondern auch in Geweben, die durch eine geringere physiologische Dignität und Empfindlichkeit ausgezeichnet erscheinen.

Immunität infolge Giftabsorption in unempfindlichen Organen.

Sind nun gerade in jenen Zellterritorien, welche durch di[e] toxophore Gruppe des betreffenden Giftes nicht beeinflußt werden, be[-]sonders große Mengen solcher Rezeptoren vorhanden oder ist ihr[e] Affinität zu dem Toxin eine größere, als die der Rezeptoren empfind[-]licher Organe, so ist klar, was geschehen muß, wenn von irgend eine[r] Körperstelle her Toxin zur Resorption gelangt. Es wird sofort mi[t] großer Gier von den avideren oder durch ihre Überzahl prä[-]dominierenden Rezeptoren der giftfesten Gewebe absorbie[rt] werden, während die empfindlicheren Organe bis zu eine[m] gewissen Grade vor ihm bewahrt bleiben, so daß also die erstere[n] hier eine ganz ähnliche toxinablenkende Rolle spielen würden, wi[e] etwa in der Blutbahn kreisendes Antitoxin, welches das Gift nicht a[n] den Ort seiner Wirkung gelangen läßt.

Zwar wird die auf solche Weise zustande kommende Form d[er] Immunität niemals eine absolute sein können, da bei steigender Gif[t-]dosis schließlich eine Grenze erreicht werden muß, bei der die ab[-]lenkende Kraft der unempfindlichen Gewebe nicht mehr ausreicht, u[m] den Zutritt des Toxins zu den empfänglichen Organen vollkommen z[u] verhindern. Immerhin wird sie unter günstigen Umständen doch rec[ht] beträchtliche Grade annehmen können und zum Schutze der betreffende[n] Tiere gegen die Infektionserreger und ihre Gifte sehr wesentlich be[i-]tragen.

Nur unter einer Bedingung wird jedoch auch bei diesen relativ wide[r-]standsfähigen Tieren eine hochgradige Giftempfindlichkeit zu beobachte[n] sein: dann nämlich, wenn das Toxin auf solchem Wege in den Organism[us] eingeführt wird, daß eine Absorption durch unempfindliche Organe nic[ht] stattfinden kann. Vor allem wird diese Bedingung dann erfüllt sei[n,] wenn das Gift direkt mit den empfänglichen Zellen [in] Berührung gebracht wird, also beim Tetanustoxin z. B. wenn d[ie] Injektion intrazerebral vorgenommen wird. Denn dann wird dassel[be] natürlich sofort von den Rezeptoren des betreffenden Organes veranke[rt] werden müssen und seine deletäre Wirkung entfalten, ohne daß d[er] Mechanismus der Giftablenkung überhaupt Gelegenheit hätte, in Funkti[on] zu treten.

Als charakteristische Merkmale dieser Immunitätsform wären so[mit] zu verzeichnen: 1. eine starke Bindungsfähigkeit gewisser unempfän[g-]

licher Zellterritorien, 2. ausgiebige Fähigkeit zur Antikörperproduktion, 3. große Empfindlichkeit gegenüber bestimmten lokalen Applikationsweisen des betreffenden Giftes.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die relative Immunität des Kaninchens gegen Tetanus aller Wahrscheinlichkeit nach auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein dürfte. Wie Roux und Borrel nachgewiesen haben, ist nämlich diese Tierspezies für die intrazerebrale Injektion des Tetanusgiftes außerordentlich empfindlich, und es genügt, ganz minimale Toxindosen direkt in die Gehirnsubstanz einzuspritzen, um mit Sicherheit tödlichen zerebralen Tetanus hervorzurufen. Hingegen kann man den Kaninchen relativ große Mengen des Starrkrampfgiftes unter die Haut injizieren, ohne daß mehr als leichte und bald vorübergehende tetanische Krampfanfälle eintreten würden.

Dieser auffällige Gegensatz zwischen der intrazerebralen und subkutanen Wirkungsweise des Tetanusgiftes deutet wohl mit Notwendigkeit darauf hin, daß zwar im Gehirn des Kaninchens alle Vorbedingungen für eine intensive Toxinwirkung gegeben sein müssen, daß jedoch gleichzeitig in anderen Organen Schutzvorrichtungen existieren müssen, die das subkutan eingeführte Gift verhindern, an die empfindlichen Nervenelemente heranzutreten. Dementsprechend haben wir denn auch bereits in der vorhergehenden Vorlesung betont, daß gerade das Kaninchen auch in giftfesten Organen nachweisbar große Mengen von Rezeptoren besitzt, welche imstande sind, im Wassermannschen Versuch Tetanusgift zu binden und nach Art des Antitoxins zu neutralisieren. Das Meerschweinchen dagegen, das nur in Gehirn und Rückenmark die nötigen Rezeptormengen für dieses Toxin zu besitzen scheint, während sich alle anderen Gewebe als unfähig erwiesen, antitoxisch zu wirken, ist daher auch durch eine weit größere Giftempfindlichkeit ausgezeichnet und zeigt nach Roux und Borrel keineswegs jene bedeutenden Unterschiede, welche beim Kaninchen je nach der Applikationsweise des Giftes zutage treten. Die Übereinstimmung mit der Theorie ist also, wie man sieht, auch in diesem Falle eine vollkommene.

Unterschiede der Giftempfindlichkeit bei verschiedenen Tierspezies.

Wie groß die Unterschiede der Giftempfindlichkeit sein können, welche auf Grund dieser verschiedenartigen Mechanismen bei den diversen Tierspezies zutage treten, das mag noch durch die folgende Tabelle deutlicher illustriert werden. Dieselbe gibt die tödlichen Dosen des Tetanusgiftes bei subkutaner Applikationsweise, bezogen auf 1 g Körpergewicht der verschiedenen Tierarten, an, wobei die letale Dosis für 1 g Pferdegewicht als Einheit gewählt ist. So braucht man für

1 g Pferd	1	Gifteinheit.
1 „ Meerschweinchen	2	„
1 „ Ziege	4	„
1 „ Maus	13	„
1 „ Kaninchen	2000	„
1 „ Huhn	200000	„

Welcher Mechanismus dabei im speziellen Falle obwaltet, ist natürlich nicht immer leicht zu entscheiden. Vermutlich können jedoch auch mehrere Mechanismen gleichzeitig in Kraft treten, zumal dann, wenn das von den Mikroorganismen produzierte Toxin nicht einheitlicher Natur ist, sondern aus einer Reihe von Partialtoxinen besteht, deren jedes auf andere Zellrezeptoren einwirkt und mit anderen Affinitäten ausgestattet erscheint. Manche dieser Partialtoxine werden dabei nur bei

gewissen Spezies geeignete Rezeptoren vorfinden, bei anderen aber infolge Rezeptorenmangels unwirksam bleiben können.

Alle drei bisher von uns besprochenen Mechanismen, durch die sich der Organismus gegen die schädigende Einwirkung der Toxine zu schützen vermag, zeigen nun das gemeinsame Merkmal, daß sie sämtlich auf der besonderen Art und Verteilung der Rezeptoren in den verschiedenen Geweben beruhen. Da somit das wesentliche, immunitätverleihende Moment in diesen Fällen auf der besonderen Beschaffenheit der Zellen und Gewebe beruht, so pflegt man diese Formen der Immunität als zelluläre oder histogene zusammenzufassen und ihnen als humorale und hämatogene jene andere Art der Widerstandsfähigkeit gegenüber zu stellen, welche durch die Schutzwirkungen des Blutes bezw. der Körpersäfte bedingt erscheint.

Histogene und humorale Immunität.

Wie sich aus unserer Darstellung ergibt, sind die histogenen Formen der antitoxischen Immunität fast durchweg angeboren, und nur in einzelnen speziellen Fällen, auf die wir zum Teil noch zurück zu kommen haben werden, mag durch Rezeptorenschwund, durch Verlust der Empfindlichkeit der Zellen für die toxophore Gruppe des Giftes oder auf andere Weise auch eine erworbene histogene Immunität zustande kommen.

Demgegenüber ist die humorale antitoxische Immunität fast stets eine erworbene und verdankt ihre Entstehung entweder direkt oder indirekt fast ausschließlich jenen Regenerationsvorgängen, welche wir bei Besprechung der Ehrlichschen Seitenkettentheorie näher geschildert haben.

Die bei den humoralen Formen der Giftimmunität im Blute zirkulierenden Antitoxine können nun aber doppelter Herkunft sein. Entweder stammen sie nämlich aus den Zellen und Geweben desselben tierischen Organismus, welcher ihnen seine Giftfestigkeit zu verdanken hat oder aber ihr Ursprungsort ist in einem fremden Individuum gleicher oder anderer Spezies zu suchen, und sie sind erst sekundär auf irgend einem Wege in die Blutbahn des betreffenden Tieres gelangt.

Es sind dabei im letzteren Falle — wenn wir von der experimentellen, also künstlichen Einverleibung fremder Antitoxine durch intravenöse, subkutane oder intraperitoneale Injektion absehen, — besonders zwei verschiedene Möglichkeiten in Betracht zu ziehen, wie unter natürlichen Verhältnissen eine solche Übertragung von Antitoxinen zustande kommen kann. Einmal kann sie nämlich bereits im intrauterinen Leben stattfinden und auf dem Wege durch die Plazenta erfolgen; dann aber kann der Übertritt der Antitoxine auch durch die Darmwandungen des neugeborenen Tieres vermittelt werden, das von der Mutter antitoxinhaltige Milch geliefert bekommt.

Plazentare Übertragung der Antikörper.

Was zunächst die plazentare Übertragung der Antikörper betrifft, so hat ihr unter anderen Forschern besonders Stäubli seine Aufmerksamkeit gewidmet und hat gezeigt, daß aktiv immunisierte Muttertiere — es handelte sich um Meerschweinchen — die Agglutinine fast regelmäßig auf die Föten übergehen lassen. Sämtliche Junge desselben Wurfes zeigten dabei den gleichen Antikörpergehalt, der dem des mütterlichen Blutes um so näher kam, je weiter die immunisierende Injektion von dem Momente der Geburt zeitlich getrennt war. Dieser Übertritt der Antikörper durch die Plazenta erfolgte übrigens auch dann, wenn den normalen, nicht vorbehandelten Muttertieren antikörperhaltiges Immun-

serum eingespritzt wurde, so daß also eine etwaige aktive Mitbeteiligung der Föten an der Antikörperproduktion, an die man mit Rücksicht auf manche Beobachtungen beim Menschen denken konnte, hier vollkommen ausgeschlossen ist.

Übertragung durch Säugung.

Über die Vererbung der Immunität durch Säugung hat bereits vor vielen Jahren EHRLICH grundlegende und hochinteressante Versuche veröffentlicht, die unter dem Namen der „Ammenversuche" bekannt geworden sind. Diese Experimente, die mit Mäusen angestellt wurden, welche gegen Rizin und Abrin hochimmunisiert waren, hatten folgende Anordnung. Es wurde dafür Sorge getragen, daß eine hochimmune und eine Kontrollmaus ungefähr zu gleicher Zeit befruchtet wurden, was sich in einem größeren Zuchtbetriebe natürlich leicht ermöglichen läßt. Nach erfolgtem Wurf wurden dann die Mütter vertauscht, so daß also die Jungen des Immuntieres eine normale Amme bekamen, die Jungen der Kontrollmaus dagegen die immunisierte Amme, und es wurde dann nach einiger Zeit die Giftfestigkeit der jungen Tiere experimentell geprüft. Dabei zeigte sich nun, daß diejenigen Säuglinge, welche der immunisierten Amme unterlegt worden waren, einen relativ hohen Grad von Giftfestigkeit erworben hatten; dagegen hatte das Kind der hochimmunen Mutter während der Säugung an der indifferenten Amme beträchtlich an Immunität eingebüßt, so daß sich die Giftfestigkeit dieser beiden Gruppen von Tieren etwa 10:1 verhielt. Damit ist aber mit aller Sicherheit bewiesen, „daß in der Tat die Milch als solche imstande ist, dem saugenden Organismus Antikörper zuzuführen und ihm eine hohe, mit der Dauer der Säugung wachsende Immunität zu verleihen". Wie bedeutende Werte dieselbe dabei annehmen kann, das beweisen die analogen, mit tetanusimmunen Mäusen angestellten Versuche EHRLICHS, bei denen durch die Laktation eine mindestens 1200fache Immunität erreicht wurde.

Es scheint nach Versuchen von RÖMER und MUCH, daß die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut des Neugeborenen für die Antitoxine bei weitem größer ist als die erwachsener Individuen und daß es einen Unterschied macht, ob die Antitoxine mit der Muttermilch zugeführt werden, also aus einem artgleichen Organismus stammen, oder ob sie in Form eines fremdartigen Immunserums dargereicht werden. Beim Menschen dürfte übrigens unter physiologischen Verhältnissen weder die Übertragung der Antikörper durch Säugung noch der plazentare Übertragungsmodus eine besondere Rolle spielen.

Aktive und passive Immunität.

Da sich in allen diesen eben besprochenen Fällen der Organismus lediglich rezeptiv und passiv verhält und seine Immunität nicht seiner eigenen Anstrengung verdankt, sondern gewissermaßen nur die Früchte fremder Arbeit einheimst, hat EHRLICH, wie wir bereits wissen, diese Form der Immunität als passive bezeichnet und ihr als Gegensatz die aktive gegenüber gestellt, bei der die Schutzstoffe als Produkte der eigenen reaktiven Tätigkeit des Organismus entstehen und an das Blut abgegeben werden.

Auch den näheren Mechanismus dieser humoralen antitoxischen Immunität haben wir bereits zur Genüge erörtert und gesehen, daß das im Kreislaufe befindliche Antitoxin das zur Resorption gelangte Toxin sofort an sich fesselt, neutralisiert und auf diese Weise unfähig macht, auf die giftempfindlichen Zellen einzuwirken. Es ist selbstverständlich, daß dieser Mechanismus für die aktive Immunität genau der gleiche sein muß, wie für die passive, da es ja im allgemeinen für sein

Funktionieren gleichgültig sein muß, ob das giftablenkende Antitoxin in demselben oder in einem fremden Tierleibe erzeugt wurde.

Nichtsdestoweniger ist jedoch leicht einzusehen, daß in anderer Beziehung ein sehr bedeutender praktischer wie theoretischer Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Immunität bestehen muß.

Unterschiede zwischen aktiver und passiver Immunität.

Während nämlich die aktive Immunität, die ja eine tiefgreifende Veränderung und Umstimmung des Stoffwechsels gewisser Zellgebiete voraussetzt, durch eine ganz außerordentliche Stabilität ausgezeichnet erscheint und monate-, ja selbst jahrelang anhalten kann, ist die passive Giftfestigung stets von relativ kurzer Dauer, da das eingeführte Antitoxin ja mit der Zeit durch die verschiedenen drüsigen Organe zur Ausscheidung gelangt oder auch im Organismus selbst zerstört wird, ohne daß neues Antitoxin von den betreffenden Zellen nachgeschafft würde.

So hat Ehrlich z. B. beobachtet, daß eine Maus, die infolge der Einspritzung von 3,5 ccm hochwirksamen Antirizinserums eine passive Immunität von ungefähr 1300 erlangt hatte, 39 Tage später bereits nach Injektion der zweifach tödlichen Rizindosis in typischer Weise zugrunde ging, so daß man also annehmen muß, daß in dieser Zeit die große Menge des zugeführten Antitoxins fast vollständig aufgebraucht worden war. Häufig hält übrigens der durch eine Seruminjektion zu erzielende Impfschutz sogar noch erheblich kürzere Zeit — etwa 10—14 Tage — an und pflegt nur dann von etwas größerer Dauer zu sein, wenn das eingespritzte Immunserum von einem Tiere der gleichen Spezies herrührt, der auch das zu immunisierende Individuum angehört. Offenbar sucht sich eben der Organismus von den einverleibten fremdartigen Eiweißkörpern und wirksamen Substanzen bei weitem rascher und energischer zu befreien, als von dem gleichartigen Blutserum.

Verschwinden fremder Antikörper aus dem Blut.

Madsen hat übrigens gezeigt, daß das Verschwinden der Antikörper gesetzmäßig und nach einer mathematischen Formel vor sich geht, die besagt, daß die Geschwindigkeit des Abfalls in jedem Momente proportional einer Potenz der momentanen Konzentration der Antikörper im Blutserum ist, also:

$$\text{Abfallsgeschwindigkeit} = \text{Konst.} \times (\text{Konzentration})^n$$

wobei der Exponent n für verschiedene Tierspezies und verschiedene Antikörper verschiedenen Wert besitzt. Für die Zerstörung der Antikörper im menschlichen Körper z. B. fand Madsen in vielen Fällen $n = 2$. So interessant diese Berechnungen und Beobachtungen von Madsen auch sein mögen, so wenig geben sie uns Aufschluß über das eigentliche Wesen des besprochenen Vorgangs, weshalb wir nicht näher auf sie eingehen wollen. Wohl aber müssen wir einer Reihe von anderen Experimenten gedenken, welche gerade den Mechanismus des Verschwindens der Antikörper aus dem Blute klarzulegen suchen.

Wirkung der Präzipitine.

Wie nämlich Dehne und Hamburger und im Anschluß daran Sacharoff nachgewiesen haben, spielt bei diesem Vorgange das Auftreten von Präzipitinen, die das eingespritzte Immunserum auszufällen vermögen, eine wichtige Rolle. Denn es hat sich gezeigt, daß das Verschwinden des einverleibten Antitoxins mit dem Eintreten der Präzipitinreaktion im Serum des passiv immunisierten Individuums vollkommen parallel geht und daß auch in vitro ein vom Pferde herstammendes Tetanusantitoxin durch präzipitierendes

Antipferdeserum ausgefällt werden kann. Man erklärt sich diese Tatsache durch die gewiß plausible Annahme, daß die Antitoxine eben an jenen Bestandteilen des Serums haften, welche Präzipitinbildung auszulösen vermögen, und daß sie daher bei der Entstehung der spezifischen Niederschläge mitgerissen werden. — Unter diesen Umständen erscheint es sehr begreiflich, daß das Verschwinden des eingeführten Antitoxins ganz besonders rasch bei solchen Individuen vor sich geht, die bereits vorher einmal eine Einspritzung von normalem oder von Immunserum der betreffenden Tierspezies erhalten hatten und die infolgedessen viel rascher mit Präzipitinbildung zu reagieren vermögen, als nicht vorbehandelte Individuen (vgl. Vorlesung XI). So war z. B. nach Sacharoff der Antitoxingehalt des Serums bei einem mit normalem Pferdeserum vorbehandelten Kaninchen einige Tage nach der Antitoxineinspritzung 15mal niedriger, als bei dem nicht vorbehandelten Kontrolltiere, das dieselbe Menge von Diphtherieantitoxin erhalten hatte. Andererseits wird auch die längere Haltbarkeit des Immunserums, das von der gleichen Tierspezies herrührt, von diesem Gesichtspunkte aus leicht verständlich, da ja in solchem Falle die Präzipitinbildung ausbleibt. Die große praktische Bedeutung dieser Verhältnisse liegt auf der Hand.

Ist also die Schutzwirkung, die durch die passive Immunisierung erzielt wird, stets von erheblich kürzerer Dauer, als die der aktiven, so hat sie doch andererseits den großen Vorteil vor ihr voraus, daß sie bei weitem rascher einsetzt und daß es nicht, wie bei jener, mehrere Tage erfordert, bis genügende Antitoxinmengen produziert und an das Blut abgegeben sind, um eine deutliche Giftfestigung hervorzurufen.

Wahl der passiven oder aktiven Immunisierung.

Handelt es sich also im speziellen Falle darum, möglichst rasch hohe Immunitätsgrade zu erreichen, so wird man sich zweckmäßig der passiven Immunisierung bedienen. Will man jedoch eine möglichst andauernde Giftfestigung erzielen, so wird man zweifellos zur aktiven Immunisierung greifen müssen, wenn man nicht vorzieht, beide Verfahren miteinander zu kombinieren.

Noch in einer anderen Hinsicht unterscheiden sich aktive und passive Immunität sehr wesentlich voneinander. Ist nämlich aus dem passiv immunisierten Organismus einmal alles Antitoxin verschwunden und eliminiert, so verhält sich derselbe einer erneuten Toxinzufuhr gegenüber nicht anders wie ein normaler Organismus. Die passive Immunität ist also mit dem Antitoxin, ohne Spuren zu hinterlassen, einfach verloren gegangen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse hingegen bei der aktiven Immunität. Wartet man nämlich bei einem aktiv immunisierten Tiere jenen Zeitpunkt ab, wo sich keine Antikörper mehr im Blutserum vorfinden, so ist dasselbe, wie v. Dungern gezeigt hat, durchaus noch nicht als normal zu betrachten, da es auf eine neuerliche Zufuhr der betreffenden Antigene nicht nur rascher mit der Produktion von Antikörpern zu reagieren vermag, als normale, nicht vorbehandelte Individuen, sondern auch absolut größere Mengen derselben erzeugt, und da es die im Blute zirkulierenden Antigene viel schneller an die Gewebe verankert bezw. zerstört, als vor der Immunisierung.

Auch wenn die aktiv immunisierten Tiere also aufgehört haben, Antikörper zu erzeugen, wenn der hierzu erforderliche Reizzustand der Gewebe abgeklungen ist, bleiben somit wichtige Veränderungen im Organismus zurück, die ohne Zweifel für den Verlauf einer neuer-

lichen Infektion oder Intoxikation von größter Bedeutung sein müssen, da sie ihn instand setzen, sich außerordentlich rasch wieder zu der ursprünglichen Höhe der aktiven Immunität zu erheben.

Man wird diesen veränderten Zustand der immunisierten Tiere, der zwar an und für sich keine Schutzwirkung zu entfalten vermag, in dem aber dennoch gesteigerte Abwehrkräfte schlummern, vielleicht nicht unzweckmäßig als latente und potentielle Form der antitoxischen Immunität bezeichnen können, die rasch in die manifeste Form übergeht, sowie der Anstoß zur Antitoxinproduktion gegeben wird.

Latente antitoxische Immunität.

Natürlicherweise stellt auch diese latente aktive Immunität nur eine Steigerung der schon bei normalen Tieren vorhandenen Fähigkeit dar, Antitoxin zu produzieren. Es ist jedoch leicht einzusehen, daß gerade unter den Verhältnissen, die bei den natürlichen Infektionskrankheiten obwalten, bei denen ja nicht, wie bei unseren Laboratoriumsexperimenten, große Toxinmengen auf einmal in den Kreislauf gelangen, sondern die von den Mikroorganismen produzierten Giftstoffe nur langsam und nach Maßgabe ihrer Entstehung resorbiert werden — daß unter diesen Verhältnissen eine Beschleunigung und Steigerung der antigenetischen Reaktion des Organismus ein besonders wertvolles Hilfsmittel im Kampfe mit den Infektionserregern darstellen muß. Denn je schneller der Organismus imstande ist, sich gegen die ersten resorbierten Toxinspuren zu immunisieren, je größer der Antitoxinüberschuß ist, den er gegen die Giftwirkung der Mikroorganismen zu mobilisieren vermag, desto weniger werden seine Gewebe unter ihr zu leiden haben und desto größer werden die Chancen sein, daß der Infektionsprozeß in Genesung übergeht, bezw. bereits im Keime erstickt wird.

Schließt man sich der gewiß sehr plausiblen Auffassung von v. Dungern an, nach welcher die vermehrte Bindungsfähigkeit der Gewebe aktiv immunisierter Tiere auf die Neubildung spezifischer Rezeptoren in deren Zellen zurückzuführen ist, so könnte diese Veränderung übrigens auch noch in anderem Sinne für diese Tiere von größtem Nutzen sein. Sitzen nämlich die neugebildeten Rezeptoren hauptsächlich an weniger lebenswichtigen und vor allem an weniger giftempfänglichen Zellterritorien, so werden sie im Falle einer erneuten Toxinzufuhr nach genau dem gleichen Mechanismus giftablenkend wirken müssen, den wir früher, bei Besprechung des Typus 3 unseres Schemas, ausführlich erörtert haben.

Die nach Ablauf der Immunisierung und nach dem Verschwinden des Antitoxins aus dem Blute zurückbleibenden Veränderungen lassen sich demgemäß, soweit sie das Verhältnis der Gewebe und Zellen zu dem Toxin betreffen, in doppelter Weise charakterisieren. Erstens kann nämlich durch die an geeigneter Stelle eingetretene Neubildung spezifischer Rezeptoren eine erworbene histogene Immunität geschaffen worden sein, zweitens aber hat eine Erhöhung der antitoxinbildenden Fähigkeiten des Organismus stattgefunden, es hat sich, wie wir uns ausgedrückt haben, eine latente Immunität ausgebildet, die jeden Augenblick in die manifeste Form umgesetzt werden kann, indem es nur einer geringen Toxinzufuhr bedarf, um außerordentlich rasch große Antitoxinmengen entstehen zu lassen.

Damit hätten wir die verschiedenen Mechanismen der antitoxischen

Immunität, soweit sie heute bereits unserem Verständnis zugänglich erscheinen, so ziemlich erschöpft, und wir wollen sie nur nochmals, in übersichtlicher Form, tabellarisch zusammenstellen. Es ergibt sich dann das folgende Schema:

Antitoxische Immunität.

I. Histogen.

A. Durch Rezeptorenmangel
  a) angeboren,
  b) erworben (Rezeptorenschwund).

B. Durch Unempfindlichkeit für die toxophore Gruppe des Giftes
  a) angeboren,
  b) erworben (?).

C. Durch ablenkende Wirkung unempfindlicher Gewebe
  a) angeboren,
  b) erworben. (Entstehung neuer Rezeptoren in unempfänglichen Geweben.)

II. Hämatogen.

A. Aktiv.
  a) Manifeste Form: Reichliche Anwesenheit von Antitoxin im Blut,
  b) latente Form: Kein Antitoxin, aber gesteigerte Fähigkeit, solches zu produzieren.

B. Passiv.
  Die Übertragung erfolgt
  a) durch die Plazenta,
  b) durch Säugung,
  c) experimentell durch Injektion.

Damit könnten wir diesen Gegenstand verlassen und uns der Besprechung der antibakteriellen Immunität zuwenden, wenn nicht das früher erwähnte Phänomen des Rezeptorenschwundes wegen seiner besonderen biologischen Bedeutung noch einer kurzen Erörterung bedürftig wäre.

Rezeptorenschwund.

Zuerst sind Ehrlich und Morgenroth bei ihren Isolysinstudien auf diese wichtige Erscheinung aufmerksam geworden. Diese beiden Forscher fanden nämlich, daß das Blut einer Ziege, das sich für ein bestimmtes Isolysin sehr empfindlich gezeigt hatte, nach einigen Wochen vollkommen resistent gegen dasselbe geworden war, und zwar, wie sich durch Bindungsversuche leicht feststellen ließ, infolge des vollkommenen Verlustes jener Rezeptoren, welche früher den Zwischenkörper des Isolysins verankert hatten.

Analoge Tatsachen haben dann Kossel, Camus und Gley und Tchistovitch bei den Erythrozyten von Kaninchen beobachten können, die gegen das giftige Aalserum immunisiert worden waren. Während nämlich die roten Blutkörperchen der normalen Kaninchen durch dieses heftige Blutgift sehr energisch zerstört werden, zeigten sich die Erythrozyten der immunisierten Tiere, auch wenn sie in völlig antitoxinfreier Flüssigkeit suspendiert wurden, absolut unempfindlich dafür und hatten ihre giftbindenden Eigenschaften vollkommen eingebüßt. Es hatten somit diese Tiere neben ihrer ausgesprochenen humoralen antitoxischen Immunität auch eine sehr deutliche histogene oder zelluläre Immunität erworben, und zwar, wie man sieht, auf dem Wege des Rezeptorenschwundes.

Noch leichter und bequemer als an diesen immerhin exzeptionellen Fällen lassen sich jedoch die Erscheinungen des Rezeptorenschwundes

an niederstehenden pflanzlichen Organismen, vor allem an den Bakterien studieren.

Daß Bakterien, welche längere Zeit in spezifischem Immunserum fortgezüchtet werden, ihre Agglutinierbarkeit mehr oder weniger vollständig verlieren können, haben RANSOM und KITASHIMA und später WALKER an Choleravibrionen und Typhusbazillen beobachten können. P. TH. MÜLLER hat dann den Mechanismus dieser Veränderung näher untersucht und hat gefunden, daß mit der Abnahme der Agglutinierbarkeit dieser Bakterien auch eine Verminderung ihrer Bindungsfähigkeit für die spezifischen Agglutinine einhergeht. In EHRLICHS Sprache ausgedrückt heißt dies aber, daß eine Verminderung der Zahl der Rezeptoren, an welchen diese Antikörper anzugreifen pflegen, kurz, ein Rezeptorenschwund eingetreten ist oder daß die Affinitäten dieser Rezeptoren zu den ihnen entsprechenden Antikörpern eine wesentliche Abschwächung erfahren haben. Welche dieser beiden Eventualitäten tatsächlich vorlag, ließ sich allerdings begreiflicherweise hierbei nicht entscheiden. Es sei gestattet, einen derartigen, genau quantitativ durchgeführten Versuch der Anschaulichkeit halber hier wiederzugeben.

„Rezeptorenschwund" bei Bakterien.

Ein und derselbe Typhusstamm wurde einerseits auf gewöhnlicher Nährbouillon, andererseits auf der 50fachen Bouillonverdünnung eines Immunserums vom Wirkungswerte 1:20000 gezüchtet, so daß also zwei verschiedene Varietäten erhalten wurden, die in der nachfolgenden Tabelle als Typhus s (Serum) und Typhus b (Bouillon) bezeichnet sind. Nach einer Anzahl von Überimpfungen — in unserem Falle handelte es sich um die 16. Generation — wurde dann sowohl die Agglutinierbarkeit als die Bindungsfähigkeit der beiden Stämme quantitativ miteinander verglichen. Letzteres geschah in der Weise, daß die agglutinierten Bakterien beider Varietäten durch die Zentrifuge von ihrer Suspensionsflüssigkeit getrennt wurden, worauf diese dann durch Zusatz einer bestimmten Quantität gewöhnlicher, in Bouillon gezüchteter Typhusbazillen auf ihren restlichen Agglutiningehalt geprüft wurde. War tatsächlich die Absorptionsfähigkeit der beiden Varietäten eine verschiedene, so mußten also auch verschieden große Agglutininmengen in den entsprechenden abzentrifugierten Flüssigkeiten zurückgeblieben sein und diese somit einen sehr ungleichen Agglutinationstiter aufweisen.

Agglutinierbarkeit des Stammes		Agglutiningehalt der Flüssigkeit nach Absorption mit	
Ty s	Ty b	Ty s	Ty b
1:100	1:10000	2000	200

Betrachtet man nun die ersten zwei Stäbe dieser Tabelle, so erkennt man sofort die beträchtliche Differenz, welche zwischen den beiden Varietäten in bezug auf ihre Agglutinierbarkeit besteht. Aber auch die letzten beiden Stäbe, welche den Agglutiningehalt der Suspensionsflüssigkeiten nach erfolgter Absorption durch die beiden Bakterienvarietäten angeben, zeigen bedeutende Unterschiede. Es hatten nämlich die im Serum gezüchteten Bazillen etwa 10mal

so viel Agglutinin in der Flüssigkeit zurückgelassen, als die normalen, in Bouillon kultivierten, mit anderen Worten, die Bindungsfähigkeit der ersteren war erheblich geringer, als die der letzteren.

Diese Tatsache entbehrt übrigens, abgesehen von ihrem großen theoretischen Interesse, auch nicht aller praktischen Bedeutung. Denn da, wie wir gesehen haben, der längere Kontakt des Typhusbazillus mit den spezifischen Agglutininen zu einer Verminderung seiner Agglutinierbarkeit führt, so darf man erwarten, daß ähnliche Vorgänge sich auch im Organismus des Typhuskranken abspielen werden, der ja im Verlauf seiner Krankheit reichliche Agglutininmengen produziert. In der Tat ist denn auch häufig beobachtet worden, daß direkt aus dem Blute oder aus den Organen von Typhusleichen gezüchtete Bazillen sich anfangs vollkommen indifferent gegen das spezifische Serum verhielten, allmählich aber, bei wiederholter Übertragung auf unsere gebräuchlichen Nährböden, ihre Agglutinierbarkeit vollkommen wiedererlangten und sich daher auch in dieser Beziehung wie in ihrem kulturellen und morphologischen Verhalten als echte Typhusbazillen dokumentierten. Man wird hieraus mit Notwendigkeit die praktische Konsequenz ziehen müssen, daß es nicht angeht, auf Grund eines negativ ausgefallenen Agglutinationsversuches bei einer frisch isolierten typhusähnlichen Kultur von vornherein die Diagnose auf Bakt. typhi abzulehnen, sondern daß man erst versuchen muß, durch eine Reihe von Überimpfungen die etwa verloren gegangene Agglutinationsfähigkeit wiederherzustellen, ehe man zu einem abschließenden Urteil berechtigt ist.

Inagglutinable Typhusstämme.

Auch die Empfindlichkeit für die bakteriziden Serumwirkungen ist nach Versuchen von Eisenberg bei den frisch aus dem Organismus isolierten Bakterien geringer als bei länger im Laboratorium fortgezüchteten Stämmen. Noch interessanter sind jedoch die Beobachtungen, die Ehrlich mit Röhl und Gulbransen an Trypanosomen machen konnte. Behandelt man nämlich Versuchstiere, die mit einer bestimmten Trypanosomenart infiziert wurden, mit einer Dosis von Arsanil, Arsazetin oder von Arsinophenylglyzin, die nicht vollkommen dazu hinreicht, die Trypanosomen sämtlich abzutöten, so verschwinden dieselben für einige Zeit aus dem Blute und es kommt zur Bildung spezifischer trypanozider Antikörper. In den Organen der Tiere bleiben jedoch noch vereinzelte Mikroorganismen zurück, die sich allmählich an die im Serum enthaltenen Antistoffe anpassen, serumfest werden, und dann nach einiger Zeit wieder ins Blut einbrechen und den Tod der Tiere herbeiführen. Diese Serumfestigkeit des „Rezidivstammes" kann viele Monate hindurch bei fortwährenden Passagen durch normale Tiere erhalten bleiben, und äußert sich unter anderem auch darin, daß er Tiere, die die Infektion mit dem primären Trypanosomenstamm überstanden haben und gegen ihn immun geworden sind, gleich schnell zu töten vermag, wie normale Versuchstiere. Wie man annehmen darf, haben also die Rezidivparasiten ihre Rezeptoren für die Antikörper, die den Ausgangsstamm abzutöten vermögen, vollkommen eingebüßt. Gleichzeitig muß aber noch eine andere wichtige Veränderung bei der Anpassung der Parasiten an die trypanoziden Antikörper eingetreten sein.

Serumfeste Trypanosomenstämme.

Es gelingt nämlich mit Beihilfe der früher genannten Stoffe, Tiere auch von der Infektion mit dem Rezidivstamme der Trypanosomen zu

heilen und gegen ihn immun zu machen. Infiziert man diese Tiere nun aber mit dem primären Stamme, so kann man die überraschende Entdeckung machen, daß sie dieser Infektion ohne weiteres erliegen, daß also mit anderen Worten diejenigen Antikörper, die gegen den Rezidivstamm wirksam sind, den Ausgangsstamm ganz unbeeinflußt lassen. Man kann sich diese Tatsache wohl kaum anders erklären als durch die Annahme, daß in dem Rezidivstamme bei der Anpassung an die Antikörper der primären Infektion nicht nur gewisse Rezeptoren zugrunde gegangen sein müssen, daß also nicht nur ein Rezeptorenschwund eingetreten ist, sondern daß gleichzeitig auch ganz neue Rezeptortypen entstanden sein müssen, die dem primären Stamme gefehlt hatten.

Aus allen diesen Beobachtungen geht wohl zur Genüge hervor, welche wichtige Rolle der Rezeptorenschwund bezw. der Aviditätsverlust unter Umständen als Schutz- und Regulationsvorrichtung des tierischen oder pflanzlichen Organismus zu spielen vermag, und wir müssen uns nur noch fragen, auf welche Weise derselbe zustande kommen dürfte.

Theorie des Rezeptorenschwundes.

Auch hierfür ist es nicht schwer, an der Hand der Ehrlichschen Seitenkettentheorie eine plausible Erklärung zu finden. Züchten wir nämlich — um bei einem der besprochenen Beispiele zu bleiben — Typhusbazillen längere Zeit hindurch in spezifischem Immunserum, so werden die betreffenden Rezeptoren dieser Mikroorganismen naturgemäß unter dem beständigen Einfluß der Antikörper des Serums stehen und mit ihnen in innige Verbindung treten müssen. Da nun nach Ehrlichs Anschauungen diese Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Ernährung und bei den normalen Stoffwechselvorgängen des Bazillus zu spielen haben, so ist klar, daß ihre dauernde Besetzung durch Agglutinine oder andere Antikörper einer dauernden Ausschaltung ihrer physiologischen Funktionen gleichkommen muß. Nun scheinen die Bakterien nach allem nicht die Fähigkeit zu besitzen, sich dieser untauglich gewordenen Rezeptoren in ähnlicher Weise zu entledigen, wie die Zellen der höheren Tiere. Eine echte Antikörperproduktion ist bei ihnen bis jetzt wenigstens noch nicht einwandfrei nachgewiesen worden. Unter diesen Umständen liegt aber die Vorstellung gewiß sehr nahe, daß diese außer Funktion gesetzten Rezeptoren allmählich einer Art von Inaktivitätsatrophie verfallen müssen, indem sie infolge ihrer Okkupation durch die Agglutinine auf die Stufe von überflüssigen Zellanhängseln herabsinken. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse nach der Anschauung von Ehrlich auch bei dem früher besprochenen Beispiele der Trypanosomen. Wie durch besondere Experimente wahrscheinlich gemacht werden konnte, wirken nämlich die Trypanosomenantikörper keineswegs an sich schädigend oder abtötend auf die Parasiten ein, sondern sie scheinen dieselben nur dadurch zu beeinflussen, daß sie ihnen durch Besetzung lebenswichtiger Protoplasmagruppen die Zufuhr und Verarbeitung der Nahrungsmittel abschneiden und unmöglich machen. Es ist einleuchtend, daß die Parasiten diesen antinutritiven, einen Hungerzustand des Protoplasmas hervorrufenden Antikörpern nur dann erfolgreichen Widerstand entgegensetzen können, wenn es ihnen gelingt, für die außer Funktion gesetzten und atrophierten Rezeptoren Ersatz zu schaffen und durch Ausbildung neuer, nicht zu diesen Antikörpern passender Rezeptortypen den Stoffwechsel aufrecht zu erhalten, eine Überlegung, die eine sehr plausible

Erklärung für die früher mitgeteilten interessanten Befunde Ehrlichs darbietet. Ehrlich ist übrigens der Überzeugung, daß diesen antinutritiven Immunkörpern, den Atrepsinen, wie er sie nennt, auch sonst eine überaus wichtige Rolle in der Biologie zukommen dürfte.

Theorie des Rezeptorenschwundes beim Warmblüter.

Etwas anders wird man sich dagegen in manchen Fällen den Vorgang des Rezeptorenschwundes bei den höher organisierten Lebewesen, etwa beim Warmblüter, vorzustellen haben. Erinnern wir uns an das Beispiel der gegen Aalblut immunisierten Kaninchen, welche neben reichlicher Antitoxinproduktion einen deutlichen Rezeptorenschwund an ihren roten Blutkörperchen erkennen ließen. Die Rezeptoren haben — so muß man mit Ehrlich annehmen — unter physiologischen Verhältnissen die Aufgabe, ein bestimmtes Zwischenprodukt des normalen Stoffwechsels an sich zu fesseln und der weiteren Verarbeitung zuzuführen. Wird nun aber durch die Immunisierung mit einem Gifte, welches zufälligerweise zu den nämlichen Rezeptoren Beziehungen besitzt, ein Antitoxin erzeugt und in die Zirkulation gebracht, so wird dieses natürlicherweise nicht nur imstande sein, das Toxin an sich zu reißen und zu neutralisieren, sondern es wird auch dieses supponierte Stoffwechselprodukt, das ja die gleiche haptophore Gruppe besitzen muß, wie das Toxin, verankern und auf diese Weise verhindern, an die Erythrozyten heranzutreten. Mit anderen Worten, das Antitoxin wird in diesem Falle nicht nur das Toxin, sondern auch dieses normale Zwischenprodukt von den Zellrezeptoren ablenken. Auch auf diesem Wege werden somit die betreffenden Rezeptoren dauernd außer Funktion gesetzt, und das Resultat wird das gleiche sein müssen wie früher: Inaktivitätsatrophie und Rezeptorenschwund.

Literatur.

Metschnikoff, Die Immunität bei Infektionskrankheiten. Übersetzt von J. Meyer. Fischer, Jena 1902.
Roux und Borrel, Ann. de l'Inst. Pasteur, Tome XII, 1898.
Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XII, 1892.
v. Dungern, „Die Antikörper". Fischer, Jena 1903.
Stäubli, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVI, 1904.
Römer und Much, Jahrb. f. Kinderh., III. Folge, Bd. XIII und XIV.
Uffenheimer, Jahrb. f. Kinderh., III. Folge, Bd. XIV.
Madsen, Festschrift VIII, Kopenhagen, zit. nach Arrhenius, Immunochemie.
Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr., III. Mitteilung, 1900.
Kossel, Berl. klin. Wochenschr., 1898.
Camus und Gley, Arch. intern. de pharmacodyn., 1898.
Dies., Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899.
Tchistovitch, Ann. de l'Inst. Pasteur 1899.
Ransom und Kitashima, Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Walker, Zentralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1902.
Müller, P. Th., Münchn. med. Wochenschr., 1903.
Ehrlich, Schlußbetrachtungen zu Nothnagels Handbuch, Bd. VIII, 1901.
Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt., 1903.
Ehrlich, Münchn. med. Wochenschr., 1909.

XX. Überempfindlichkeit und Anaphylaxie.

Im Anschluß an die Erörterungen des vorigen Kapitels, die uns mit den wichtigsten Formen der Resistenzsteigerung gegenüber den Toxinen bekannt gemacht haben, müssen wir nun auch des nicht selten zu beobachtenden gegenteiligen Phänomens gedenken, des Phänomens der gesteigerten Giftempfindlichkeit, der sogenannten Überempfindlichkeit.

Möglichkeiten, vom Standpunkt der Ehrlichschen Theorie aus.

Halten wir uns zunächst wieder an die Vorstellungen, die uns die Ehrlichsche Theorie zur Erklärung der Giftwirkung an die Hand gibt, so ist klar, daß es der Hauptsache nach drei verschiedene Mechanismen geben wird, durch die eine Steigerung der Empfänglichkeit zustande kommen kann. Zunächst könnte es sich hierbei um eine Erhöhung der Empfindlichkeit jener Gewebe, die das Toxin zu verankern vermögen, für seine toxophore Gruppe handeln, ein Vorgang, der uns seinem Wesen nach einstweilen vollkommen dunkel bleiben müßte, da wir ja derzeit nicht in der Lage sind, anzugeben, wodurch diese Empfindlichkeit bedingt wird und wie es kommt, daß die eine Art von Zellen durch die Verankerung des Toxins eine schwere Schädigung erleidet, während andere zellige Elemente trotz Absorption und Bindung der gleichen Giftmenge doch vollkommen intakt bleiben.

Ferner wäre es denkbar, daß eine Steigerung der Giftempfindlichkeit dadurch zustande kommt, daß die Zahl der Rezeptoren, die an den empfindlichen Organen haftet, sich vermehrt, oder daß wenigstens ihre Affinität zu dem Toxin zunimmt. Denn in dem Falle würde natürlich ein größerer Bruchteil des im Blute zirkulierenden Toxins durch diese Organe gebunden werden als sonst, und es würde daher bereits eine geringere Giftdosis ausreichen, um die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Endlich müßte auch eine Verminderung der an den unempfindlichen Geweben sitzenden Rezeptoren, die eine giftablenkende Wirkung entfaltet hatten, den gleichen Effekt haben, indem dann die Hauptmenge des eingeführten Toxins nicht mehr in gleichgültigen und widerstandsfähigen Organen gebunden würde, sondern direkt an die empfindlichen Stellen des Organismus gelangen müßte, um dort seine deletäre Wirkung auszuüben.

Überempfindlichkeit hochimmunisierter Tiere.

Das Phänomen der Überempfindlichkeit stellt sich nun nach den übereinstimmenden Beobachtungen der verschiedensten Autoren, unter denen nur v. Behring, Knorr, Ransom, Brieger hier genannt sein mögen, besonders bei hochimmunisierten Tieren ein und äußert sich darin, daß dieselben trotz sehr bedeutenden Antitoxingehaltes ihres Blutserums oft schon nach relativ geringfügigen Giftdosen zugrunde gehen,

und zwar unter den gleichen, typischen Vergiftungssymptomen, die sich an normalen, nicht vorbehandelten Tieren zu äußern pflegen. So war bei den Versuchen v. BEHRINGS bereits $\frac{1}{700}$ bis $\frac{1}{800}$ der tödlichen Dosis von Diphtheriegift imstande, die vorbehandelten Meerschweinchen unter den charakteristischen Erscheinungen zu töten. Da hierbei die Gesamtmenge des den Tieren beigebrachten Toxins nur etwa $\frac{1}{100}$ der Dosis letalis minima betrug, so ist natürlich eine Erklärung dieser merkwürdigen Beobachtungen durch Annahme kumulativer Wirkungen von vornherein ausgeschlossen.

Hingegen zeigten passiv immunisierte Tiere keine derartige Überempfindlichkeit, so daß man also wohl annehmen muß, daß dieselbe innig mit den bei der aktiven Immunisierung eintretenden Veränderungen zusammenhängen dürfte und zweifellos auf histogene und nicht auf rein humorale Ursachen zurückzuführen ist.

Welcher der drei oben geschilderten Mechanismen tritt nun aber bei diesem merkwürdigen Phänomen der Überempfindlichkeit immunisierter Tiere in Kraft?

Überempfindlichkeit bei hohem Antitoxingehalt des Serums.

Einen ersten Anhaltspunkt für die Beantwortung dieser Frage liefert uns zunächst die bereits erwähnte Tatsache, daß die Hypersensibilität bei Tieren zu beobachten ist, welche in ihrem Blutserum große Antitoxinmengen führen. Da unter diesen Umständen das eingespritzte Gift zweifellos reichlich Gelegenheit findet, mit dem zirkulierenden Antitoxin in Berührung zu treten und daher sicher neutralisiert wird, lange bevor es an die giftempfindlichen Organe gelangt, so bleibt vom Standpunkt der EHRLICHschen Theorie nur eine einzige Annahme zur Erklärung dieses paradoxen Phänomens übrig: die Annahme nämlich, daß jene Rezeptoren, welche an den giftempfindlichen Zellen haften, eine größere Affinität zu dem Toxin besitzen als das Antitoxin selbst und daß daher die neutrale Verbindung dieser beiden Antagonisten, die sich im Blute gebildet hat, in den betreffenden Geweben wieder zerlegt wird. Da, wie P. TH. MÜLLER gezeigt hat, Antikörper, die längere Zeit hindurch im Blut zirkulieren, tatsächlich eine beträchtliche Aviditätsverminderung erfahren, so liegt in dieser Annahme durchaus nichts Unwahrscheinliches. Dabei würde also das gebundene Antitoxin wieder in Freiheit gesetzt werden, das Toxin aber mit den avideren Gewebsrezeptoren in Verbindung treten, womit demnach alle Vorbedingungen für das Zustandekommen einer Giftwirkung erfüllt wären.

Kretzsches Phänomen.

Auf ähnliche Weise erklärt man auch das sog. KRETZsche „paradoxe Phänomen". KRETZ zeigte nämlich, daß normale Tiere auf ein gewisses, genau äquilibriertes Toxin-Antitoxingemisch nicht reagieren, wohl aber Tiere, welche vorher gegen das betreffende Toxin aktiv immunisiert worden waren. Offenbar hat also unter dem Einflusse der Immunisierung eine derartige Aviditätssteigerung der Gewebsrezeptoren stattgefunden, daß das eingespritzte neutrale Gemisch zerlegt und das Toxin an die Zellen gebunden wird.

Unterstützend wird dabei ein gleichzeitig eingetretener Rezeptorenschwund in unempfindlichen Organen mitwirken können, durch den der oben geschilderte Mechanismus der Giftablenkung ausgeschaltet und die Bindung des Giftes auf die höchstempfänglichen Zellterritorien eingeschränkt wird. Daß ein derartiger Rezeptorenschwund

wirklich bei hochimmunisierten Tieren eintreten kann, dafür spricht die mehrfach beobachtete Tatsache, daß solche Tiere bei lange fortgesetzter Behandlung mit dem Toxin schließlich in ein Stadium gelangen, wo sie kein Antitoxin mehr produzieren und auch ihre Giftempfindlichkeit vollkommen verloren haben — sich also ganz ähnlich verhalten, wie etwa die Schildkröte gegenüber dem Tetanustoxin. Man wird wohl annehmen dürfen, daß in solchen Fällen die betreffenden, einseitig überanstrengten Zellgebiete schließlich die Produktion der entsprechenden Seitenketten vollkommen einstellen und sich vor der weiteren Belastung ihres Stoffwechsels durch definitive Abstoßung dieser haptophoren Gruppen zu schützen suchen.

Eine Erhöhung der Giftempfindlichkeit in den betreffenden Nervenzentren, sei es, daß es sich dabei um eine Vermehrung oder Aviditätssteigerung der sessilen Rezeptoren oder um andere lokale Veränderungen handle, muß wohl auch bei der von Loewi und Meyer beschriebenen Form der Überempfindlichkeit angenommen werden. Nach diesen Forschern zeigen nämlich Kaninchen und Katzen, denen man geringe Mengen von Tetanusgift intraneural injiziert hatte und die infolge dessen einen leichten lokalen Tetanus überstanden hatten, bei nachfolgender subkutaner Vergiftung mit unterschwelligen Toxinmengen schweren lokalen, ja mitunter allgemeinen tödlichen Tetanus, eine Tatsache, die bei der Kleinheit der verwendeten Giftdosen nicht als einfache Summationswirkung gedeutet werden kann, sondern, wie gesagt, auf eine unmittelbare Zustandsänderung der grauen Substanz des Rückenmarks hinweist.

Tuberkulinüberempfindlichkeit. Noch eines anderen Beispiels von Überempfindlichkeit müssen wir an dieser Stelle Erwähnung tun, da sich dasselbe vielleicht ebenfalls zwanglos in das oben entwickelte Schema einfügen läßt, das die verschiedenen Entstehungsmöglichkeiten dieses Phänomens veranschaulichen sollte: wir meinen die lokale Überempfindlichkeit, die sich beim tuberkulösen Menschen und Tiere vorfindet und die ja bekanntlich der Tuberkulinreaktion zugrunde liegt. Wie wir bereits seit Kochs ersten epochemachenden Mitteilungen wissen, ist diese Reaktion vor allem dadurch charakterisiert, daß tuberkulöses Gewebe schon auf ganz minimale Mengen von Tuberkulin oder von anderen Leibesbestandteilen des Tuberkelbazillus mit heftigen Reizungs- und Entzündungserscheinungen antwortet, die bei normalem Gewebe erst durch unvergleichlich viel höhere Dosen hervorgerufen werden können, eine Tatsache, die sich sicher zum Teil durch die gesteigerte „allergische" Reaktionsweise des erkrankten Gewebes erklären dürfte. Bedenkt man nun, daß bei einem tuberkulösen Individuum schon 1 mg Tuberkulin subkutan beigebracht, hinreichen kann, um einen irgendwo im Körper befindlichen spezifischen Herd kräftig zu beeinflussen, und überlegt man ferner, welche kolossale Verdünnung diese winzige Menge wirksamer Substanz in den Säften und Geweben eines etwa 75 kg schweren Mannes erfahren muß, wie gering also die Tuberkulinmenge wäre welche Gelegenheit hätte, mit dem erkrankten Gewebe, z. B. einem Lupusknötchen, in Berührung zu treten, so drängt sich wohl ganz von selbst die Überzeugung auf, daß das Tuberkulin auf irgend eine Weise von dem Krankheitsherde abgefangen und aufgespeichert werden muß und nur infolge dieser lokalen Konzentration zu so intensiver Wirkung gelangen kann. Es glückte nun Wassermann und Bruck vor kurzem der wichtige Nachweis, daß diese Überlegung tatsächlich das Richtige

treffen dürfte und daß in tuberkulösen Organen spezifische Substanzen, Antikörper bezw. Rezeptoren, enthalten sind, welche Tuberkelbazillenpräparate zu binden vermögen; Substanzen, welche in normalen Organen nicht vorkommen. „Die Ursache der spezifischen Reaktion des tuberkulösen Gewebes besteht also nach der Anschauung der beiden genannten Forscher darin, daß der in demselben vorhandene Antikörper kraft seiner spezifischen Avidität das injizierte Tuberkelbazillenpräparat in den tuberkulösen Herd hineinzieht.“ Nach Wolff-Eisner hätte man dabei nur noch die weitere Annahme zu machen, daß diese Antituberkulinsubstanzen den Charakter bakteriolytischer Ambozeptoren tragen, die aus den „Tuberkelbazillensplittern“ des eingespritzten Tuberkulins endotoxinartige Giftstoffe freimachen und dadurch eine erhöhte Giftwirkung bedingen.

Wie man sieht, entspricht dieser Mechanismus — wenn die gegebene Erklärung richtig ist — fast vollkommen dem zweiten Falle unseres Schemas, bei welchem die Steigerung der Giftempfindlichkeit durch Vermehrung der Rezeptoren bedingt gedacht wird, die in den betreffenden Organen sitzen. Offenbar hätte man es hier also mit einem Beispiele „lokaler Antikörperproduktion“ zu tun, welche jedoch nicht bis zu dem Stadium der Abstoßung der Seitenketten fortgeschritten wäre, sondern nur zur vermehrten Bildung sessiler Rezeptoren geführt hätte. Dementsprechend haben Wassermann und Bruck das kreisende Blut tuberkulöser Menschen immer, dasjenige tuberkulöser Rinder und Meerschweinchen in der Mehrzahl der Fälle frei von „Antituberkulin“ gefunden. Auch die zweifellos feststehende Tatsache, daß es eine rein regionäre Tuberkulinüberempfindlichkeit der Haut und Schleimhäute gibt, die sich z. B. bei oftmaliger Wiederholung der Kutanreaktion oder Ophthalmoreaktion, also bei Vorgängen einstellt, die zu einer lokalen Immunisierung der betreffenden Gewebe führen müssen, steht mit dieser Auffassung in bestem Einklange.

Wie man sieht, macht es also die Ehrlichsche Theorie möglich, sich wenigstens in einzelnen günstig gelegenen Spezialfällen eine plausible Vorstellung von dem Mechanismus des so paradoxen Phänomens der Überempfindlichkeit zu bilden.

In der jüngsten Zeit hat man nun gerade dieses interessante Gebiet experimentell ganz besonders eifrig bebaut, und hat dabei eine Fülle von außerordentlich merkwürdigen Tatsachen gefunden, die uns mit einem ganz neuen Typus der Überempfindlichkeit bekannt gemacht haben. Da dessen Mechanismus von dem der bisher besprochenen Formen grundverschieden ist und da er nicht nur theoretisches Interesse darbietet, sondern auch bereits zu großer praktischer Bedeutung gelangt ist, so können wir das vorliegende Thema nicht verlassen, ohne uns auch mit diesen neuesten Forschungen eingehender beschäftigt zu haben.

Anaphylaxie.

Ihren Ausgangspunkt nehmen die Studien über die Anaphylaxie — so bezeichnet man nämlich die nun zu besprechenden Phänomene der Überempfindlichkeit im Gegensatz zur Immunität oder Prophylaxie — von einer interessanten Beobachtung Richets. Dieser Forscher konnte nämlich aus den Tentakeln gewisser Aktinien einen eiweißartigen Stoff extrahieren, den er, seiner physiologischen Wirkung nach, als Aktinokongestin bezeichnete und der Hunde noch in der

minimalen Dosis von 0,0042 g pro Kilogramm Körpergewicht nach Ablauf eines längeren Latenzstadiums unter Erbrechen, Diarrhöen und unter den Erscheinungen einer fortschreitenden Respirationslähmung zu töten vermochte. Auch bei intravenöser Applikation eines Multiplums der tödlichen Dose trat dabei niemals ein rascher Exitus ein, sondern der Tod erfolgte stets erst nach einigen Tagen. Ein ganz ähnlich wirkendes Gift, das Mytilokongestin, konnte RICHET bald darauf aus den Miesmuscheln isolieren.

Richets Versuch mit Kongestin.

Spritzt man nun geringe, d. h. subletale Dosen des Mytilokongestins in die Vena saphena von Hunden ein, so ruft dasselbe nach kurzer Inkubationsperiode Erbrechen hervor. Läßt man dann die vergifteten Tiere sich wieder erholen und ermittelt nach einer Reihe von Tagen neuerdings die brechenerregende Dosis, so findet man, daß sie nunmehr ganz erheblich herabgesetzt ist und etwa nur mehr ein Viertel bis ein Fünftel des ursprünglichen Wertes beträgt. Die Tiere sind also, mit anderen Worten, gegen die emetische Wirkung des Kongestins überempfindlich geworden.

Ganz besonders interessant waren nun aber jene Versuche, bei denen die neuerliche Vergiftung der Tiere nicht wieder, wie bei der ersten Einspritzung, mit subletalen, bloß emetisch wirkenden Dosen des Kongestins erfolgte, sondern mit Dosen, welche eben dazu hinreichten, um den Tod herbeizuführen. Auch hier zeigte sich zunächst bei allen reinjizierten Tieren das bereits beschriebene Phänomen der gesteigerten Giftempfindlichkeit, indem bei ihnen die Dosis letalis des Aktinokongestins, die bei den unbehandelten Tieren im Mittel 0,078 g oder etwas darüber betrug, auf 0,0055—0,001, also etwa auf den zehnten Teil herabgesetzt erschien. Viel wichtiger ist jedoch noch die weitere Tatsache, daß dabei der ganze Verlauf der Krankheitssymptome eine durchgreifende Veränderung erfahren hatte.

Beschleunigter Krankheitsverlauf bei Reinjektion.

Während nämlich, wie bereits angedeutet, bei den normalen, nicht vorbehandelten Versuchstieren die Krankheitserscheinungen erst nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit zum Ausbruch kamen und der Tod niemals vor dem Ende des dritten Tages nach der Einspritzung des Giftes einzutreten pflegte, machten sich die Folgen der Reinjektion fast momentan bemerkbar. Die Erscheinungen waren geradezu foudroyante; innerhalb weniger Sekunden begannen die Tiere zu erbrechen, wurden dyspnoisch und verfielen schließlich in einen Zustand lähmungsartiger Schwäche, der binnen 12—24 Stunden zum Tode führte.

Diese Veränderung in der Reaktionsweise des Organismus schließt sich nicht sofort und unmittelbar an die erste Einspritzung des Kongestins an, sondern braucht zu ihrer Entwicklung eine bestimmte Zeit, tritt also erst nach einer gewissen Inkubationsperiode auf; der anaphylaktische Zustand erreicht dann nach Ablauf einer weiteren Frist einen gewissen Höhepunkt, um schließlich wieder abzuklingen und einer Phase gesteigerter Giftresistenz Platz zu machen.

Die Vereinigung von gesteigerter Giftempfindlichkeit, die in der Herabsetzung der Dosis efficax bezw. der Dosis letalis zum Ausdruck kommt, mit dem überstürzten, fast ohne Inkubationsperiode einsetzenden und meist rasch zum Tode führenden Ablauf der Krankheitssymptome bildet nun, wie wir im folgenden sehen werden, auch das charakteristische Merkmal einer ganzen Reihe von anderen anaphylaktischen Phänomenen.

Serum-anaphylaxie.

Es hat sich nämlich bald herausgestellt, daß es sich bei den soeben geschilderten Vorgängen nicht etwa um ein exzeptionelles Verhalten des Aktinien- bezw. des Miesmuschelgiftes handelt, sondern um Erscheinungen von viel allgemeinerer biologischer Bedeutung, und daß es auch mit anderen, zum Teil giftigen, zum Teil aber auch vollkommen ungiftigen Stoffen gelingen kann, Anaphylaxie zu erzeugen. Das größte Interesse in dieser Beziehung beanspruchen wohl die Versuche mit **artfremdem Serum.** Wie nämlich ARTHUS zuerst beobachtet hat, zeigen Kaninchen, die mit subkutanen Injektionen von Pferdeserum behandelt werden, das sie zu Anfang selbst in großen Dosen anstandslos vertragen und in kurzer Zeit resorbieren, etwa nach der 4. oder 5. Einspritzung lokale Ödeme, Infiltrationen, ja selbst tiefgreifende Hautnekrosen an der Injektionsstelle, also Erscheinungen einer intensiven Reaktion, welche — und dies ist von ganz besonderer Bedeutung — streng spezifisch ist. Denn spritzt man solchen, einigemale mit Pferdeserum behandelten Tieren das Serum einer anderen Tierspezies oder etwa Milch oder Hühnereiweiß unter die Haut, so bleibt jede Reaktion aus. Daß diese durch die Vorbehandlung entstandene Überempfindlichkeit dabei nicht etwa an den Ort der vorbereitenden Serumeinspritzungen geknüpft ist, sondern offenbar auf einer allgemeinen Umstimmung bezw. Sensibilisierung des Organismus beruht, beweist die Tatsache, daß man die Tiere nicht nur durch subkutane, sondern auch durch intraperitoneale und intravenöse Einspritzungen in den gleichen Zustand versetzen kann. Schon ARTHUS hat ferner beobachtet, daß solche anaphylaktisch gewordene Kaninchen nach intravenöser Einspritzung des Serums oft binnen kürzester Zeit unter dyspnoischen Erscheinungen, Diarrhöen, Krämpfen und schließlich eintretenden Lähmungen zugrunde gehen.

Smithsches Phänomen.

Ganz außerordentlich viel häufiger und regelmäßiger sind jedoch diese schweren, offenbar auf akute Giftwirkungen zurückzuführenden Krankheitssymptome bei Meerschweinchen beobachtet worden, die vor einiger Zeit mit Mischungen von Diphtherietoxin und Antitoxin behandelt worden waren. TH. SMITH hat nämlich die Beobachtung gemacht, daß solche Versuchstiere, welche bereits einmal zur Auswertung von Diphtherieantitoxin nach der uns bereits bekannten EHRLICHschen Methode benutzt worden waren, bei einem Versuche, sie zu einer neuerlichen Wertbestimmung zu verwenden, statt, wie das erstemal am Leben zu bleiben, außerordentlich schnell unter charakteristischen Erscheinungen eingehen. OTTO, welcher das SMITHsche Phänomen zum Gegenstand umfassender Studien gemacht hat, schildert diese Erscheinungen folgendermaßen: „Meist einige Minuten nach der Reinjektion beginnen die Tiere unruhig zu werden und sich heftig und lebhaft an ihren Pfoten zu knabbern und an der Nase zu jucken, wie wenn sie an diesen Stellen einen unausstehlichen starken Juckreiz verspürten. Dieses krankhafte Jucken dauert in der Regel nur kurze Zeit, dann beginnt das Tier meist ziemlich plötzlich unter gesteigerter Unruhe eigentümlich zu würgen und sich im Käfig bald hier-, bald dorthin zu legen und schließlich an einer Stelle ermattet liegen zu bleiben. Wenn man es nun aufrichtet, ist es nicht mehr imstande, sich aufrecht zu halten. Meist erfolgt jetzt gleich unter Erbrechen und Abgang von Kot und Urin eine Reihe schwerster stoß- und ruckweise auftretender Krampfanfälle, bei denen es häufig durch den ganzen Käfig geschleudert wird.“ Schließlich bleiben die Tiere auf der Seite liegen, ziehen den Kopf nach hinten, machen

Laufbewegungen und verenden nach vier oder fünf tiefen terminalen Atemzügen. Dieses ganze Krankheitsbild spielt sich meist innerhalb weniger Minuten ab. Freilich ist der Ausgang der Versuche durchaus nicht immer der gleiche, und es kann vorkommen, daß sich anscheinend in Agonie liegende Tiere überraschend schnell wieder erholen und vollkommen gesund und munter erscheinen, um erst nach Wochen kachektisch zugrunde zu gehen.

Anaphylaktischer Temperatursturz.

In anderen Fällen sind die Krankheitserscheinungen von vornherein viel weniger stürmisch, ja sie können sich unter Umständen auf ein einziges Symptom reduzieren, auf dessen allgemeine und prinzipielle Bedeutung zuerst H. PFEIFFER aufmerksam gemacht hat: nämlich auf einen kritisch einsetzenden an die Reinjektion sich anschließenden Temperatursturz, der bis zu mehreren Graden betragen kann und ebenso wie die anderen anaphylaktischen Symptome streng spezifisch ist, weshalb er, wie wir noch sehen werden, mit Vorteil zur forensischen Eiweißdifferenzierung herangezogen wurde. Jedenfalls gestattet die Beobachtung der Körpertemperatur bei den Versuchstieren, feinste anaphylaktische Krankheitserscheinungen selbst dann noch exakt nachzuweisen, wenn alle anderen Beobachtungsmethoden im Stiche lassen, und gerade darin liegt die große praktische Bedeutung der PFEIFFERschen Entdeckung. Um einen Begriff von dem Verlauf der (durch rektale Messungen ermittelten) Temperaturkurve während des anaphylaktischen Shocks zu geben, sei es gestattet, einen von PFEIFFER und MITA publizierten Versuch als Beispiel hier wiederzugeben, bei welchem es sich um ein Meerschweinchen handelt, das eine minimale Menge von Schweineserum injiziert erhalten hatte und dann nach 16 Tagen mit $^1/_2$ ccm desselben Serums reinjiziert wurde (Fig. 20). Wie man sieht, ist der an die Reinjektion sich anschließende Temperatursturz sehr deutlich ausgeprägt und beträgt in diesem Falle beinahe 5° C.

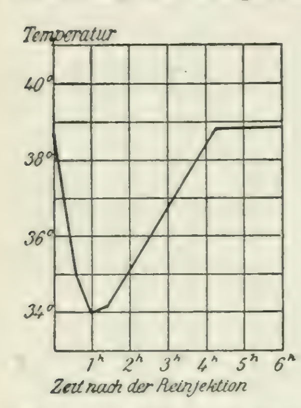


Fig. 20. Anaphylaktischer Temperatursturz.

Welche Rolle übrigens das Diphterietoxin bei dem Zustandekommen des SMITHschen Phänomens zu spielen hat, darüber sind derzeit kaum Vermutungen möglich. Sicher feststehend scheint nur das eine zu sein, daß das Toxin weder für sich allein imstande ist, diesen Zustand hervorzurufen, noch auch dazu unumgänglich notwendig ist, daß es andererseits aber den Eintritt der Überempfindlichkeit wesentlich begünstigt, und die Intensität der Krankheitssymptome erhöht. — Bemerkenswert ist noch, daß nicht alle Versuchstiere sich in gleicher Weise zu anaphylaktischen Experimenten eignen; jedenfalls ist das Meerschweinchen dasjenige Tier, das nicht nur am empfindlichsten für die anaphylaktischen Giftwirkungen ist, sondern auch die größte Konstanz und Gesetzmäßigkeit in seinem diesbezüglichen Verhalten aufweist, weshalb es heute wohl von allen Versuchstieren am häufigsten benutzt wird, wo es sich darum handelt, genaue und besonders ziffernmäßige Resultate zu erhalten.

Die eifrigen Anaphylaxiestudien der letzten Jahre haben uns nun nicht nur die Bedingungen genauer kennen gelehrt, unter denen die

anaphylaktischen Erscheinungen eintreten und uns dadurch in die Lage versetzt, sie mit größerer Sicherheit hervorzurufen als dies früher möglich war, sondern sie haben uns auch noch mit einer großen Anzahl von weiteren Substanzen bekannt gemacht, mit denen es gelingt, Überempfindlichkeit hervorzurufen. Erythrozyten, Milch, Harn, Schweiß, Galle, Extrakte von normalen menschlichen Organen oder von Neoplasmen, Inhalt von Echinokokkenzysten, Extrakte aus höheren oder niederen Tieren, aus Pflanzen, speziell auch aus Bakterien, haben sich in dieser Beziehung von ähnlicher Wirksamkeit erwiesen, wie die erwähnten Blutsera, so daß man heute wohl berechtigt ist, ganz allgemein die Behauptung aufzustellen, daß alle Eiweißantigene auch imstande sind, Anaphylaxie zu erzeugen. Um diese Eigenschaft desselben durch einen besonderen Namen zu charakterisieren, hat man sie dann in neuerer Zeit vielfach auch als Anaphylaktogene bezeichnet. Alle Anaphylaktogene rufen bei der Reinjektion die gleichen Krankheitserscheinungen hervor, die wir früher, bei Beschreibung des Smithschen Phänomens kennen gelernt hatten, und zwar ist ihre Wirkung im allgemeinen eine **spezifische, d. h. sie tritt nur dann ein, wenn zur Reinjektion dieselbe Eiweißart benutzt wird, die schon zur ersten, sensibilisierenden Einspritzung gedient hatte.**

Anaphylaktogene.

Wie aus der oben gegebenen Aufzählung der wichtigsten Anaphylaktogene hervorgeht, brauchen dieselben von vornherein durchaus keine toxischen Wirkungen zu besitzen, ja es scheint sogar, daß die eigentlichen, echten Toxine überhaupt nicht befähigt sind, Anaphylaxie zu erzeugen, sondern daß da, wo mit toxinhaltigen Bakterienkulturfiltraten positive Resultate erzielt wurden, nicht das Toxin, sondern die gelösten Bakteriensubstanzen als wirksames Prinzip anzusprechen sind.

Neben den ungiftigen Anaphylaktogenen gibt es nun aber auch zweifellos eine Reihe von primär toxischen Eiweißkörpern, denen sensibilisierende Wirkung zukommt, wie das Aktinien- und Miesmuschelgift, mit dem, wie wir schon wissen, Richet seine ersten Versuche angestellt hatte; das Aalserum; manche toxische Phytalbumine; die im Milchsaft von Hura crepitans, einer brasilianischen Euphorbiacee, enthaltene wirksame Substanz, das sogenannte Krepitin usw. Es ist einleuchtend, daß bei Experimenten mit diesen Stoffen nicht die reine Anaphylaxiewirkung zutage treten wird, sondern daß sich dieselbe in mannigfaltiger Weise mit ihren primär toxischen Wirkungen kombinieren muß, ein Umstand, der gerade bei den ersten anaphylaktischen Studien wesentlich dazu beigetragen hat, die Sachlage zu komplizieren und die Klärung der wichtigsten, grundlegenden Fragen zu erschweren. Ein wesentlicher Fortschritt in der Lehre von der Anaphylaxie ist daher erst von dem Momente an zu verzeichnen, wo man sich dem Studium der ungiftigen Anaphylaktogene und der durch sie erzeugten reinen Form der Anaphylaxie zuzuwenden begann.

Von den antigenetischen Eigenschaften der Eiweißkörper haben wir in einem früheren Kapitel gehört, daß sie gegen Eingriffe der verschiedensten Art, besonders gegen die Einwirkung der Verdauungssäfte, ziemlich empfindlich sind. Genau das gleiche gilt nun auch von ihrer Fähigkeit, Anaphylaxie zu erzeugen. Erhitzen auf 60—80° setzt die sensibilisierende Wirkung verdünnten Serums bedeutend herab. Temperaturen von 90—120° reduzieren sie auf ein Minimum, ohne sie jedoch vollkommen zu vernichten, und in ganz analoger Weise wirken die tryptischen und peptischen Enzyme auf die Anaphylaktogene ein.

Antigene und Anaphylaktogene.

Wie wir bei Besprechung der Theorie der anaphylaktischen Phänomene noch eingehender darzulegen haben werden, dürfte diese Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der antigenetischen und sensibilisierenden, d. i. anaphylaxieerzeugenden Eigenschaften der Eiweißkörper keine zufällige sein, sondern auf dem innigen Zusammenhang beider Eigenschaften, ja auf ihrer prinzipiellen Wesensgleichheit beruhen.

Sensibilisierende Dosis.

Die Eiweißmengen nun, die den Tieren beigebracht werden müssen, um Anaphylaxie zu erzeugen, sind ganz erstaunlich geringe.

So genügen von

Pferdeserum nach Rosenau und Anderson	0,000 001 g
Rinderserum nach Doerr und Russ . .	0,000 01 g
kristallisiertem Eieralbumin nach Wells .	0,000 000 05 g

subkutan injiziert, um Meerschweinchen zu sensibilisieren und in den Zustand der Anaphylaxie zu versetzen. Größere Serumdosen vermögen dagegen den Eintritt der Überempfindlichkeit zu verzögern, ja unter Umständen sogar direkt zu verhindern. Im Gegensatz zu diesen minimalen „sensibilisierenden" Eiweißmengen sind die Dosen, die bei der Reinjektion angewendet werden müssen, um den charakteristischen anaphylaktischen Symptomenkomplex hervorzurufen, bei weitem größere. So waren nach den Versuchen von Doerr und Russ erst 0,01—0,02 g Rinderserum, nach den analogen Experimenten von Wells 0,0001—0,0002 g Eieralbumin bei intravenöser Applikation imstande, die in entsprechender Weise sensibilisierten Tiere zu töten, sodaß also die Dosis letalis minima in diesen Fällen 1000—2000 mal größer war, als die kleinste sensibilisierende Dosis der betreffenden Eiweißkörper.

Letale Dosis des Anaphylaktogens.

Diese Tatsache macht es verständlich, daß es mit sehr antigenarmen Substraten unter Umständen zwar gelingen kann, Tiere zu sensibilisieren, nicht aber bei der Reinjektion auch toxische Erscheinungen hervorzurufen, da in solchen Fällen die hierzu erforderlichen Substratmengen so große wären, daß sich ihre Einverleibung in den Organismus aus praktischen Gründen von selbst verbietet. Denn wäre beispielsweise von einer solchen antigenarmen Flüssigkeit 1 ccm gerade zur Sensibilisierung eines Meerschweinchens hinreichend, so würde die letale Dosis des Anaphylaktogens erst in 1—2 Litern dieser Flüssigkeit enthalten sein, während die maximale, für Injektionen praktisch in Betracht kommende Flüssigkeitsmenge von 5—10 ccm begreiflicherweise ganz unwirksam und ungiftig erscheinen müßte. Derartige Beobachtungen hat man in der Tat wiederholt zu machen Gelegenheit gehabt und zwar besonders bei dem Studium der Veränderungen, welche die tryptische oder peptische Verdauung an den Anaphylaktogenen hervorruft und bei der Beantwortung der Frage, ob auch die chemisch wohl definierten Abbauprodukte der Eiweißkörper wie Peptone, Tyrosin, Glykokoll usw. imstande sind, Anaphylaxie zu erzeugen. Enthielten nämlich diese Substanzen, die, wie sich bald herausstellte, an und für sich vollkommen unwirksam sind, auch nur minimale Spuren von Eiweißkörpern von ihrer Darstellung aus eiweißhaltigem Ausgangsmateriale her beigemischt, so gelang es leicht, mit ihnen die Versuchstiere anaphylaktisch zu machen; die toxischen Erscheinungen waren jedoch in diesen Fällen nicht mit den betreffenden Abbauprodukten, sondern nur mit dem bei weitem eiweißreicheren Ausgangsmateriale, also etwa mit

dem entsprechenden Blutserum, hervorzurufen. — Daß derartige Befunde zu einer Zeit, wo man auf die früher erwähnten quantitativen Unterschiede zwischen Sensibilisierungsvermögen der Eiweißkörper und toxischen Wirkung bei der Reinjektion noch nicht zu achten gelernt hatte, zu der irrtümlichen Deutung verführen konnten, daß beide Eigenschaften entweder auf zwei ganz verschiedene Substanzen oder doch wenigstens auf zwei ganz verschiedene Atomgruppen einer und derselben Substanz zurückzuführen seien, ist nach dem Gesagten wohl begreiflich und entschuldbar.

Die eingehenden Untersuchungen von Doerr und Russ haben jedoch gezeigt, daß alle Eingriffe, welche das Sensibilisierungsvermögen der Eiweißantigene herabzusetzen vermögen, auch ihre toxische Wirkung beim Reinjektionsversuch im gleichen Maße vermindern, so daß man wohl mit Recht annehmen darf, daß beide Fähigkeiten ein und demselben Eiweißmolekül zuzuschreiben sind, eine Auffassung, die zuerst von Rosenau und Anderson ausgesprochen wurde und der sich wohl die Mehrzahl der Immunitätsforscher heute angeschlossen hat.

Zeitlicher Verlauf der Sensibilisierung.

Auch dem zeitlichen Verlauf des anaphylaktischen Sensibilisierungsvorganges müssen wir schließlich noch eine kurze Betrachtung widmen. Schon bei dem Studium des Smithschen Phänomens hatte man gefunden, daß der veränderte Zustand des Organismus bereits 10—12 Tage nach der Einspritzung kleiner Serummengen vollkommen deutlich ausgeprägt war und ziemlich lange anzuhalten pflegte, sodaß er jedenfalls nach Monaten, ja unter Umständen sogar noch nach $1^1/_2$—2 Jahren nachgewiesen werden konnte. Mit Hilfe einer genaueren Methode, die gestattet, die anaphylaktischen Phänomene messend zu verfolgen, hat dann Mita versucht, die zeitlichen Verhältnisse der Sensibilisierung zu studieren, indem er die Größe der Shockwirkung zu bestimmen suchte, die bei einer Reihe von Versuchstieren eintritt, wenn unter sonst gleichen Versuchsbedingungen die Reinjektion in verschiedenen Zeitabständen von der sensibilisierenden Antigeneinspritzung vorgenommen wird. In der Erwägung, daß der anaphylaktische Shock um so größer sein müßte, je größer einerseits der hierbei beobachtete Temperatursturz war, je länger andererseits das Tier zu seiner Erholung und zur Widerherstellung der normalen Körpertemperatur brauchte, wurde als Maß für die Größe des beobachteten Shocks das Produkt aus der in Zehntelgraden ausgedrückten Temperaturabnahme und der in Minuten gezählten Erholungsdauer gewählt.

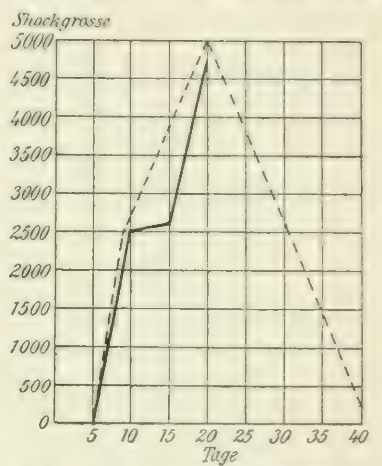


Fig. 21. —— Versuche mit Pferdeserum.
- - - „ „ Rinderserum.
Vorbehandlung mit 0,01 ccm Serum.
Reinjektion mit 1 bezw. 2 ccm.

Wie die vorstehende kurvenmäßige Darstellung der Ergebnisse Mitas (Fig. 21) zeigt, war bis zum 5. Tage nach der sensibilisierenden Injektion durch die erneute Einverleibung des Antigens überhaupt keine anaphylaktische Shockwirkung zu erzielen, von da ab stellte sich jedoch eine immer stärker werdende Reaktionsfähigkeit ein, die ihr Maximum um

den 20. Tag herum erreichte, um dann allmählich wieder abzusinken. Schon an dieser Stelle mag darauf hingewiesen sein, daß diese Kurve in ihrem ganzen Verlauf, in dem Vorhandensein eines mehrere Tage betragenden Latenzstadiums und eines nach 2—3 Wochen erreichten Maximums eine unverkennbare Ähnlichkeit mit der Kurve der Antikörperproduktion aufweist, die wir in einem früheren Kapitel kennen gelernt hatten. Auch hier finden wir also wieder eine zweifellose Analogie zwischen den antigenetischen und anaphylaktogenen Eigenschaften der Eiweißkörper vor, deren Bedeutung uns im Verlauf der folgenden Zeilen bald klar werden wird.

Anti-anaphylaxie.

Schließlich mag noch erwähnt sein, daß es Otto und anderen Forschern gelungen ist, die Überempfindlichkeit der entsprechend vorbehandelten Versuchstiere durch einmalige intraperitoneale Injektion von großen Serumdosen aufzuheben und in einen refraktären Immunitätszustand zu verwandeln, den man als Antianaphylaxie bezeichnet hat, eine Beobachtung, die wohl mit der früher erwähnten Tatsache in Zusammenhang zu bringen ist, daß die Einspritzung großer Dosen von Antigen den Eintritt der Überempfindlichkeit von vornherein zu verzögern bezw. sogar zu verhindern vermag. Der antianaphylaktische Zustand schließt sich fast unmittelbar an die schützende Injektion an, und ist nur vorübergehender Natur, wenn auch, je nach Umständen, Monate vergehen können, bis wieder vollkommen normale Verhältnisse Platz greifen und die Tiere neuerdings anaphylaktisiert werden können.

Aktive Anaphylaxie.

Alle diese bisher besprochenen Formen der Anaphylaxie haben das eine gemeinsam, daß sie in derselben Weise entstehen wie die aktive Immunität, d. h. also durch direkte Einführung jener Stoffe in den Organismus, gegen die sich die Überempfindlichkeit richtet. Man faßt sie daher zweckmäßig unter dem Namen der „aktiven Anaphylaxie“ zusammen.

Passive Anaphylaxie.

Wie sich nun aber herausgestellt hat, gelingt es, die Überempfindlichkeit auch auf passivem Wege zu übertragen, und zwar wieder in genau der gleichen Weise, wie bei der Immunität, nämlich durch Einspritzung des Serums eines aktiv anaphylaktisierten Tieres. So konnten Nicolle, Otto, Friedemann und andere Experimentatoren eine „passive Anaphylaxie“ gegen Serumeiweißkörper, gegen Bakterienprodukte und andere Antigene erzeugen, eine Tatsache, die mit Notwendigkeit zu dem Schlusse drängt, daß die Überempfindlichkeit in diesen Fällen auf der Wirkung eines besonderen im Serum befindlichen Stoffes beruhen muß. Man hat für diesen hypothetischen Stoff verschiedene Namen vorgeschlagen. Richet nannte ihn, da er ungiftige Substanzen giftig zu machen scheint, Toxogenin; Besredka sprach von Sensibilisinen, während Otto den nichts präjudizierenden Namen der „anaphylaktischen Reaktionskörper“ vorzog.

Anaphylaktischer Reaktionskörper.

Doerr und Russ haben nun versucht, eine quantitative Bestimmung der anaphylaktischen Reaktionskörper, die ja zur Beantwortung mancher wichtiger Fragen unumgänglich notwendig ist, durchzuführen, indem sie einer Reihe von Meerschweinchen gleiche Mengen, nämlich je 1 ccm, des zu prüfenden Immunserums in die Bauchhöhle einspritzten und dann, nach 24 Stunden, die Tiere mit verschieden abgestuften Mengen des betreffenden Anaphylaktogens intravenös reinjizierten. Als anaphylaktische Einheit wurde dabei 1 ccm eines Immunserums gewählt, das bei Anwendung der geschilderten Methodik ein Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht so empfindlich macht, daß die intravenöse Reinjektion

von 0,2 ccm Antigen (Serum oder 10 % Lösung der betreffenden Eiweißart) gerade noch akut tödliche Wirkung hervorruft. Ein Kubikzentimeter eines „10 fachen" Immunserums würde dann so stark sensibilisieren, daß noch 0,02 ccm des Anaphylaktogens bei intravenöser Einspritzung tödlich wirken würde. Bei diesen Versuchen hat sich nun herausgestellt, daß das Kaninchen, das wie wir bereits wissen, für die anaphylaktische Giftwirkung bedeutend (nach FRIEDBERGER sogar 400 mal) weniger empfänglich ist, als das Meerschweinchen, gleichwohl zur Gewinnung der „Reaktionskörper" sehr geeignet ist und relativ hochwertige Sera liefert, eine Tatsache, die mit der sonstigen ausgezeichneten Befähigung dieses Tieres zur Antikörperproduktion in bestem Einklang steht.

Von großer Wichtigkeit ist dabei die bereits von zahlreichen Forschern bestätigte Beobachtung OTTOS, daß der volle Effekt der passiven Anaphylaktisierung beim Meerschweinchen nur dann zu Tage tritt, wenn die intraperitoneale Injektion des Immunserums 24 Stunden vor der Antigeneinspritzung stattfindet. Ist das Intervall zwischen beiden Einspritzungen dagegen zu kurz, so bleiben meist alle Krankheitserscheinungen aus, ein Beweis, daß der Zustand der passiven Anaphylaxie nicht sofort mit der Serumzufuhr einsetzt, sondern erst einige Zeit zu seiner vollen Entwicklung bedarf. Weit kürzer kann dieses Intervall übrigens sein, wenn die Zufuhr des Immunserums nicht intraperitoneal, sondern intravenös erfolgt, denn in diesem Falle kann man bereits nach $1^1/_2$ Stunden schwere, nach 4 Stunden aber tödliche Wirkungen durch die Antigeneinspritzung erzielen. All dies hat jedoch nur für das klassische Versuchstier der Anaphylaxiestudien, für das Meerschweinchen Geltung; beim Kaninchen ist dagegen nach FRIEDEMANN die Anaphylaxie am deutlichsten ausgesprochen, wenn Antigen und Immunserum gemischt injiziert werden.

Vererbte Anaphylaxie.

Nicht uninteressant ist schließlich, daß die Anaphylaxie, ebenso wie die Immunität, auch durch Vererbung übertragen werden kann und vom Muttertier auf die Jungen übergeht, ja daß selbst die Jungen von Müttern, welche zwar mit großen Serumdosen vorbehandelt worden waren, aber zurzeit selbst refraktär sind, eine sehr ausgeprägte Überempfindlichkeit aufweisen können. Diese ererbte Anaphylaxie verschwindet häufig schon nach kurzer Zeit, konnte aber in manchen Fällen doch noch am 44. Lebenstage unzweifelhaft festgestellt werden. —

Wir haben bisher die mannigfaltigen Tatsachen der Anaphylaxie, mit welchen uns die letzten Jahre in rascher Folge bekannt gemacht haben, lediglich beschreibend wiedergegeben, ohne auf die von verschiedenen Seiten her unternommenen Versuche einzugehen, diese Tatsachen von einheitlichen Gesichtspunkten aus zu ordnen und zu erklären.

Theorien der Anaphylaxie.

Jede Theorie der Anaphylaxie muß nun notwendigerweise vor allem der Tatsache Rechnung tragen, daß es möglich ist, die Überempfindlichkeit auf passivem Wege zu erzeugen, und wir haben ja dementsprechend auch bereits hervorgehoben, daß die verschiedenen Forscher in der Annahme eines im Serum der anaphylaktischen Tiere vorhandenen besonderen „Reaktionskörpers" miteinander übereinstimmen. Nun haben wir bereits wiederholt hervorgehoben, daß die Anaphylaktogene aller Wahrscheinlichkeit identisch mit den Eiweißantigenen sind und haben auf die mannigfaltigen Analogien hingewiesen, die zwischen dem Vorgang der anaphylaktischen Sensibilisierung und der Antikörperproduktion bestehen. Es lag daher gewiß die Annahme

Natur und Wirkungsweise des Reaktionskörpers.

nahe, daß der „anaphylaktische Reaktionskörper" seinem Wesen nach nichts anderes darstellt als einen Immunkörper besonderer Art, der infolge der sensibilisierenden Antigeneinspritzung gebildet wird. In der Tat hat sich auch nachweisen lassen, daß der „Reaktionskörper" ebenso wie die meisten Antikörper ziemlich thermostabil ist, und 1 Stunde lang auf 56° C erhitzt werden kann, ohne an Wirksamkeit einzubüßen, und daß er ferner wie diese an die Globulinfraktion des Serums gebunden erscheint. Wie hat man sich nun aber die Wirkung dieses Antikörpers vorzustellen? Die einfachste diesbezügliche Annahme ist wohl die, daß er auf das betreffende Antigen im Sinne einer Toxinbildung einwirkt, weshalb ja auch, wie wir bereits wissen, Richet für ihn den Namen eines Toxogenins vorgeschlagen hatte. Dunkel bleibt dabei nur, in welcher Weise denn aus den meist völlig harmlosen und ungiftigen Antigenen so heftig wirkende Giftstoffe entstehen können, wie sie zur Erklärung der Symptome der Überempfindlichkeit angenommen werden müssen. Richet selbst suchte über diese Schwierigkeit durch den Vergleich mit dem Emulsin hinwegzukommen, das ja aus dem unwirksamen Amygdalin ein furchtbares Gift, die Blausäure, zu erzeugen vermag, also gewissermaßen auch als „Toxogenin" fungiert, und andere Forscher stellten sich den fraglichen Reaktionskörper direkt als ein Ferment vor, welches unter dem Einfluß der parenteralen Einverleibung des Antigens im Organismus entstehen sollte. Nicolle und Wolff-Eisner dagegen nahmen an, daß es sich hierbei um die Wirkung lysinartiger Antikörper handeln müsse, die bei ihrer Reaktion mit den betreffenden Antigenen durch eine Art von chemischer Aufschließung, Verdauung oder Dekoagulation giftige Substanzen frei machen würden.

Präzisere Vorstellungen über die Entstehungsweise des anaphylaktischen Giftes verdanken wir jedoch erst den emsigen Forschungen der jüngsten Zeit. Da, wie bereits mehrfach betont, die Anaphylaktogene ihrer Natur nach als Eiweißantigene anzusehen sind, so war der Gedanke naheliegend, daß ihre Antikörper, die anaphylaktischen Reaktionskörper, mit den typischen Antikörpern der Eiweißsubstanzen, mit den Präzipitinen und komplementbindenden Ambozeptoren identisch sein könnten.

Beziehungen zwischen Präzipitingehalt und anaphylaktischer Wirkung der Sera.

In der Tat gelang es nun auch, eine Reihe von gewichtigen Beweisgründen für die Richtigkeit dieser Vermutung beizubringen, die zuerst von Friedberger ausgesprochen worden war. Doerr konnte nämlich im Verein mit Russ und Moldovan zeigen, daß ein auffälliger Parallelismus zwischen dem Präzipitingehalt und der anaphylaktisierenden Wirkung der Immunsera besteht, und daß die gegenteiligen Versuchsergebnisse mancher Autoren, die behauptet hatten, daß es Immunsera gebe, die kein Präzipitin, wohl aber Reaktionskörper enthalten, auf ungeeigneter, zu wenig empfindlicher Methodik beruhten. Ferner konnte Friedemann durch das Studium der quantitativen Verhältnisse bei der passiven Anaphylaxie weitgehende Analogien derselben mit der spezifischen Präzipitatbildung aufdecken. Wie nämlich der von einer bestimmten Menge Immunserum gelieferte Niederschlag von einer gewissen Grenze ab immer geringer wird, je größere Antigenmengen zu dem Serum hinzugesetzt werden, so nehmen auch die Symptome der Anaphylaxie kontinuierlich an Heftigkeit ab, je größer ceteris paribus die Dosis des Anaphylaktogens bemessen wird.

Noch interessanter und beweisender ist jedoch die von SLEESWIJK, FRIEDBERGER und HARTOCH gefundene Tatsache, daß bei der gegenseitigen Einwirkung von Anaphylaktogen und Reaktionskörper im sensibilisierten tierischen Organismus ebenso Komplement gebunden wird, wie bei der in vitro sich abspielenden Präzipitinreaktion. So fand sich der Komplementgehalt des Blutserums beim anaphylaktischen Meerschweinchen kurz nach der Reinjektion auf $^1/_2$—$^1/_5$ des ursprünglichen Wertes herabgesetzt, und ähnliche Beobachtungen hat man auch bei passiver Sensibilisierung der Versuchstiere zu machen Gelegenheit gehabt.

Komplementbindung im anaphylaktischen Tier.

Da nun nach den eingehenden Versuchen von FRIEDBERGER die Zufuhr selbst reichlicher Komplementmengen nach der Reinjektion nicht imstande ist, den Ausbruch des anaphylaktischen Shocks zu verhindern, so ist einleuchtend, daß derselbe nicht etwa durch die Verarmung des Organismus an Komplement bedingt sein kann, sondern daß das Komplement offenbar mit Antigen und Reaktionskörper unter Bildung einer giftigen Substanz, des sogenannten Anaphylatoxins, reagieren muß. In der Tat ist es nun FRIEDBERGER gelungen zu zeigen, daß diese Schlußfolgerung richtig ist, und daß man aus gewaschenen spezifischen Präzipitaten durch mehrstündige Digestion mit Meerschweinchenkomplement genügende Mengen von Anaphylatoxin extrahieren kann, um Meerschweinchen unter akuten anaphylaktischen Symptomen zu töten. Wird dagegen die Digestion mit inaktivem Serum vorgenommen, so findet eine kaum nennenswerte Giftabspaltung statt, ein Beweis, daß dem Komplement wirklich eine wesentliche, aktive Rolle bei der Entstehung des Anaphylatoxins zukommt. Wie ein näheres Studium des gewonnenen Giftes lehrte, ist es gegen kurzdauerndes Erhitzen auf 65° sehr empfindlich, vermag jedoch Temperaturen von 58° längere Zeit hindurch ohne Schädigung zu ertragen. Besonders interessant ist nun die weitere Tatsache, daß bei Einverleibung des fertigen, im Reagenzglas unter Einwirkung von Komplement hergestellten Toxins in den tierischen Organismus jene früher erwähnte Komplementbindung ausbleibt, eine Beobachtung FRIEDBERGERS, die gewissermaßen die Probe auf das Exempel bildet und die Richtigkeit seiner Anschauungen von einer anderen Seite her bekräftigt. Noch einen weiteren, sehr merkwürdigen Beweis haben FRIEDBERGER und HARTOCH für diese Theorie der toxogenetischen Komplementwirkung beizubringen vermocht. Da es nämlich im Reagenzglasversuche gelingt, die Bindung des Komplements durch Salzzusatz, also durch Erhöhung des osmotischen Druckes des Reaktionsgemisches zu verhindern, so versuchten die genannten Forscher, ob ähnliche Hemmungen auch im Tierversuche zu erzielen seien, und fanden in der Tat, daß sowohl aktiv wie passiv sensibilisierte Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit großen Kochsalzmengen vor den tödlichen Folgen der Reinjektion geschützt werden können. Auch in diesem Falle blieb nun die sonst bei der Reinjektion so prompt auftretende Komplementverminderung im Blutserum entweder aus oder war doch nur ganz wenig ausgeprägt, eine Tatsache, die, wie man sieht, vollkommen den Erwartungen entsprach, mit denen man an dieses Experiment herangetreten war und wohl zweifellos beweist, daß durch die Salzwirkung die für das Entstehen des Anaphylatoxins er-

Friedbergers Anaphylatoxin.

Hemmung der Komplementwirkung durch Kochsalz.

forderliche Bindung des Komplements an die beiden anderen Komponenten, das Antigen und seinen Antikörper verhindert worden war.

Noch eine andere indirekte Bestätigung für die wichtige Rolle, die das Komplement bei den anaphylaktischen Vorgängen zu spielen hat, mag hier kurz erwähnt werden. Wie wir bereits bei Besprechung der hämolytischen Serumwirkungen angedeutet haben, ist nicht das Komplement jeder Tierspezies imstande, die Ambozeptoren jeder beliebigen anderen Art zu komplettieren, sondern es scheint, daß besonders bei weit in der Verwandtschaftsreihe von einander abstehenden Arten (z. B. Vögeln und Säugetieren) keine genügende Übereinstimmung zwischen den betreffenden haptophoren Gruppen besteht, um eine Bindung des Komplements an die Ambozeptoren zu ermöglichen. Unter diesen Umständen dürften aber dann auch, wenn die früher dargelegten Anschauungen richtig sind, keine anaphylaktischen Symptome auftreten, wenn man das sensibilisierende Serum der einen Art in den Organismus der anderen einführt und dann mit Antigen reinjiziert, da ja dann infolge mangelnder Eignung des Komplements seine gifterzeugende Wirkung ausbleiben müßte. In der Tat haben nun auch Friedberger und Hartoch zeigen können, daß es nicht gelingt, Tauben mit vom Kaninchen stammenden Immunserum passiv zu anaphylaktisieren, während die Sensibilisierung mit Vogelseren keine Schwierigkeiten darbietet. Und umgekehrt haben Uhlenhuth und Händel vergeblich versucht, Meerschweinchen mit Immunserum vom Huhne zu sensibilisieren, so daß sich also auch hier die Versuchsergebnisse in vollkommener Übereinstimmung mit den aus der Theorie abgeleiteten Folgerungen befinden.

Anaphylaxie gegen zellige Elemente.

Alle diese eben aufgezählten Tatsachen gelten nun zunächst nur für die Anaphylaxie gegen gelöste Eiweißkörper. Da hingegen, wo es sich um zellige Elemente, um rote Blutkörperchen oder um Bakterien handelt, scheinen nach den Untersuchungen von Friedemann u. a. nicht Präzipitine oder Eiweißambozeptoren, sondern die zytolytischen Ambozeptoren als anaphylaktische Reaktionskörper zu fungieren. Dementsprechend konnte denn auch Friedemann aus ambozeptorbeladenen Rinderblutkörperchen durch kurzdauernde, nicht zur Hämolyse führende Einwirkung von frischem Kaninchenserum, also von Komplement, Anaphylatoxin gewinnen. Daraus geht aber hervor, daß wir es offenbar auch hier prinzipiell mit den gleichen Vorgängen zu tun haben wie bei der Anaphylaxie gegen gelöste Eiweißsubstanzen und daß wir daher als das gemeinsame Ergebnis aller dieser zum Teil sehr mühsamen Studien die wichtige Erkenntnis zu verzeichnen haben, daß das anaphylaktische Gift in allen Fällen aus der Einwirkung von Komplement auf die Verbindung von Antigen und Antikörper hervorgeht.

Entstehungsweise des Anaphylatoxins.

Natürlich soll damit aber nicht gesagt sein, daß nun diese Einwirkung unter allen Umständen im Blute oder in den Körpersäften vor sich gehen muß; es scheinen im Gegenteil manche Tatsachen dafür zu sprechen, daß auch sessile Rezeptoren, die also von den Zellen noch nicht an das Blut abgegeben wurden, zur Entstehung des anaphylaktischen Giftes Veranlassung geben können, und so dürfte z. B. die von verschiedenen Seiten beobachtete Tatsache zu erklären sein, daß aktiv anaphylaktisierte Meerschweinchen zu einer Zeit, wo noch kein Reaktionskörper in ihrem Serum nachweisbar ist, doch schon auf

die Reinjektion mit schweren Krankheitserscheinungen reagieren können. —

Weitere wichtige Aufschlüsse über die Natur der anaphylaktischen Phänomene verdanken wir nun den Versuchen, die Wirkung des Anaphylatoxins pharmakologisch zu analysieren. Der Angriffspunkt des anaphylaktischen Giftes und der Mechanismus seiner Wirkung ist uns derzeit nämlich noch keineswegs in allen Fällen klar. Gewiß war es mit Rücksicht auf den ganzen Symptomenkomplex des anaphylaktischen Shocks zunächst am plausibelsten, anzunehmen, daß die ganzen Erscheinungen auf eine Reizung bezw. Lähmung des Zentralnervensystems zurückzuführen seien, und BESREDKA hat denn auch versucht, einige experimentelle Beweisgründe dafür beizubringen. Vor allem die Tatsache, daß das anaphylaktische Gift sich durch ganz besonders starke Wirksamkeit auszeichnet, wenn es intrazerebral injiziert wird, dann aber die hochinteressante Entdeckung, daß es durch die Narkose mit Äther, Chloräthyl, und durch andere Hypnotica wie Urethan, Paraldehyd und Chloralhydrat gelingt, die anaphylaktischen Krankheitserscheinungen zu unterdrücken oder wenigstens zu maskieren, schienen ganz in diesem Sinne zu sprechen. BIEDL und KRAUS haben nun aber die anaphylaktischen Erscheinungen beim Hunde einer eingehenden Analyse unterzogen, und haben dabei gefunden, daß hier eine primäre Schädigung des Zentralnervensystems schon aus dem Grunde mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen war, weil beim Hunde sowohl Lähmungen als auch Respirationsstörungen vollkommen fehlten und auch die Reflexe vollkommen erhalten waren. Dagegen fanden sie als konstantes Phänomen bei der anaphylaktischen Shockwirkung eine durch periphere Lähmung der Vasomotoren bedingte beträchtliche Blutdrucksenkung von 120—150 mg Hg (in der Arteria femoralis gemessen) auf 80, 60, ja auf 40 mm, ein Phänomen, das von einer ganzen Reihe von Forschern wie SCOTT, ARTHUS, FRIEDBERGER u. a. auch beim Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet wurde. Es ist gewiß naheliegend, anzunehmen, daß diese Blutdrucksenkung die Ursache des anaphylaktischen Temperatursturzes darstellt; aber auch die anderen Symptome, wie Erbrechen, Stuhl- und Harnabgang, Anurie, Muskelschwäche usw. glauben BIEDL und KRAUS auf die verminderte Stromintensität des Blutkreislaufes zurückführen zu können, die zur Hirnanämie und damit zu einer Reihe von Reizungs- und Lähmungserscheinungen Veranlassung gibt. Die Wirkung der Narkotika würde nach dieser Auffassung nur darin bestehen, daß sie die Empfindlichkeit des Zentralnervensystems für die durch die Anämisierung gesetzten Reize herabsetzt, während sie das Hauptphänomen, die Blutdrucksenkung, nicht zu beeinflussen vermag. — Wenn diese Theorie des anaphylaktischen Symptomenkomplexes, soweit sie die Verhältnisse beim Hunde betrifft, zweifellos viel für sich hat, so scheint sie doch nicht ohne weiteres auch auf andere Tierspezies, wie auf das Meerschweinchen, anwendbar. Hier stehen vielmehr im Vordergrunde des Krankheitsbildes heftige Atembewegungen, bei denen jedoch keine Luft in den Thorax einzudringen vermag, sodaß die nachgiebigen Teile der Brustwandungen jedesmal inspiratorisch eingezogen werden. Schließlich gehen die Tiere unter Erstickungskrämpfen zugrunde, während das Herz noch eine zeitlang weiter schlägt. AUER und LEWIS nehmen zur Erklärung dieser Krankheitssymptome an, daß die Ursache der Erstickung in einer tetanischen

Angriffspunkt des Anaphylatoxins.

Shockwirkung beim Hunde.

Shockwirkung beim Meerschwein.

Kontraktur der glatten Bronchiolenmuskulatur gelegen sei, also peripherer und nicht zentraler Natur sei. Wie man sieht ist also eine allgemeine für alle Tierspezies geltende Theorie der anaphylaktischen Shockwirkung nicht zu geben.

Ähnlichkeit mit der Pepton-wirkung.

Trotzdem lassen sich aber die Krankheitserscheinungen, durch die sich der anaphylaktische Shock bei den verschiedenen Tierarten charakterisiert, auf ein einheitliches Prinzip zurückführen. Wie nämlich Biedl und Kraus zeigen konnten, stimmen dieselben in jeder Beziehung mit dem Vergiftungsbilde überein, das man bei den genannten Versuchstieren — Hund und Meerschweinchen — durch parenterale Einverleibung von Wittes Pepton hervorrufen kann. Speziell zeigte sich auch bei der Peptonvergiftung derselbe fundamentale Unterschied zwischen den erwähnten beiden Tierspezies, dem wir bei der Besprechung der anaphylaktischen Symptome begegnet waren, so daß Biedl und Kraus in ihrer jüngsten Arbeit den allgemeinen Satz aufstellen konnten: „die anaphylaktische Intoxikation wird durch ein Gift hervorgerufen, das physiologisch als identisch mit dem Witte-Pepton zu betrachten ist“. Daß von diesem Gesichtspunkte aus dem Befunde von Pfeiffer und Mita, nach dem aus dem anaphylaktischen Reaktionskörper und seinem Antigen in vitro Eiweißabbauprodukte von Peptoncharakter abgespalten werden, eine ganz besondere Bedeutung zukommt, braucht wohl nicht erst auseinandergesetzt zu werden.

Fassen wir alle diese Tatsachen, die zur theoretischen Klärung des Anaphylaxieproblems beigebracht wurden, nochmals in kurzer Form zusammen, so können wir also sagen, daß sich die Anaphylaxie als eine unter bestimmten Versuchsbedingungen im Körper verlaufende Eiweiß-Antieiweißreaktion charakterisiert, bei der es infolge der lytischen Wirkung des Komplements zur Entstehung äußerst giftiger, den Peptonen nahestehender Abbauprodukte kommt. Damit ist aber der schroffe Gegensatz, der zwischen ihr und den Immunitätsphänomenen lange Zeit zu bestehen schien, vollkommen behoben, und die Anaphylaxie als ein Spezialfall der „parenteralen“ Eiweißverdauung erkannt, die je nach den quantitativen Verhältnissen des speziellen Falles zur Beseitigung der in die Blutbahn gelangten fremdartigen Antigene, speziell auch zur Vernichtung pathogener Mikroorganismen führt und sich demgemäß als Immunität darstellt, oder aber so große Giftmengen bei diesen lytischen Vorgängen in Freiheit setzt, daß eine tödliche Erkrankung die Folge ist.

Serum-krankheit.

Damit könnten wir das Thema der Anaphylaxie füglich verlassen, wenn ihr nicht auch noch eine ganz besondere praktische Bedeutung zukäme, die durch das Vorkommen des unter dem Namen der Serumkrankheit bekannt gewordenen Krankheitsbildes bedingt wird.

Pirquet und Schick haben das Verdienst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß manche Individuen schon nach einmaliger Injektion größerer Mengen von Diphtherie- oder Scharlachserum mit einer Inkubationszeit von etwa 6—12 Tagen erkranken, daß aber auch hier die Erscheinungen bei den Reinjizierten viel konstanter auftreten, viel stürmischer verlaufen und sich entweder sofort oder doch schon nach wenigen Stunden einstellen, wobei ganz geringe Serummengen (1 ccm) bereits zur Auslösung der Krankheitssymptome hinreichen. Diese bestehen vornehmlich in einem intensiven Ödem an der Injektionsstelle,

in Fieber, allgemeinen Exanthemen von Urtikariacharakter, Ödemen, Gelenkschmerzen und Lymphdrüsenschwellungen. Im Gegensatz zu den früher beschriebenen Tierexperimenten sind jedoch beim Menschen ernstere Zufälle selbst bei wiederholten Serumeinspritzungen nur außerordentlich selten beobachtet worden und haben kaum jemals zu dauernden Schädigungen geführt.

Häufigkeit bei einmaliger Injektion.

Bei der praktischen Wichtigkeit des Gegenstandes möge es gestattet sein, der eben gegebenen summarischen Schilderung hier noch einige nicht uninteressante nähere Daten über die Serumkrankheit in Kürze folgen zu lassen. Was zunächst die Häufigkeit ihres Auftretens bei einmaliger Seruminjektion betrifft, so scheint dieselbe, wie bereits DAUT und RITTERSHAIN betont hatten, sehr wesentlich von der Menge des eingespritzten Serums abhängig zu sein. So fanden sich in der ersten Zeit der Diphtherieserumtherapie, wo gewöhnlich Quantitäten von 10—30 ccm Pferdeserum in Anwendung kamen, Krankheitssymptome der geschilderten Art in 22 % der Fälle. Als dann später die Menge des injizierten Serums auf 6—15 ccm heruntergesetzt wurde, nahm auch die Häufigkeit der Erkrankungen beträchtlich ab und ging auf 6,45 % herunter. Steigerten jedoch PIRQUET und SCHICK die Serumdosis auf 100—200 ccm, also auf ganz enorme Höhe, so konnten sie in über 85 % der Fälle Serumerscheinungen beobachten, so daß man ihnen wohl recht geben muß, wenn sie annehmen, daß bei noch weiterer Erhöhung der eingespritzten Serummenge schließlich jedes Individuum erkranken würde. Es nimmt übrigens, wie leicht begreiflich, auch die Intensität der Krankheitserscheinungen mit steigender Serumdosis deutlich zu, was insbesondere in der weitaus längeren Dauer der Krankheitssymptome zu sehr entschiedenem Ausdruck gelangt.

Häufigkeit bei Reinjektion.

Bei mehrmaliger Injektion von Diphtherieserum steigert sich nun aber der Prozentsatz der Serumerkrankungen ganz gewaltig, so daß die typischen Krankheitserscheinungen mindestens dreimal so häufig auftreten, als sie — die üblichen Dosen vorausgesetzt — bei einmaliger Serumeinspritzung vorzukommen pflegen.

Zeitpunkt der Reinjektion.

Dabei spielt der Zeitpunkt der Reinjektion eine ganz besonders wichtige Rolle, und es ist nicht uninteressant, zu sehen, wie derselbe bei den von PIRQUET und SCHICK beobachteten Fällen in der verschiedenen Sicherheit zum Ausdruck kommt, mit welcher die zweite Serumeinspritzung von dem Ausbruch der Krankheitssymptome gefolgt wird. Von 20 reinjizierten Kindern hatten nämlich 6 bereits 1—6 Tage nach der ersten Einspritzung neuerdings kleine Serumdosen erhalten, 12 andere waren erst 3—8 Wochen nach derselben reinjiziert worden, während die übrigen zwei erst nach Ablauf von 6 bezw. 9 Monaten wieder eine Seruminjektion erhielten. Die hierbei erzielten Resultate zeigt die folgende kleine Zusammenstellung.

Intervall zwischen 1. u. 2. Injektion	Zahl der Kinder	Serumkrankheit in
1—6 Tage	6	16,6 %
3—8 Wochen	12	91,6 %
6—9 Monate	2	50 %

Dieselbe lehrt augenscheinlich, daß auch hier, wie bei den Tierversuchen, nach der ersten Serumeinspritzung eine gewisse Frist ver-

streichen muß, bis jene „Umstimmung“ des Organismus eingetreten ist, welche bewirkt, daß er auf eine neuerliche parenterale Einführung geringer Serumdosen mit Krankheitserscheinungen reagiert. An diesen Zeitraum schließt sich dann eine Periode an, innerhalb welcher sich die veränderte Reaktionsfähigkeit fast regelmäßig voll entwickelt vorfindet, bis sie schließlich wieder verloren geht und einem normalen Verhalten Platz macht. Nach CURRIES Beobachtungen war diese veränderte Reaktionsfähigkeit übrigens noch 6 Monate nach der ersten Einspritzung nachweisbar. —

Wie wir nun bereits aus den früher besprochenen Tierversuchen über die Serumanaphylaxie wissen, äußert sich die Umstimmung des Organismus, seine veränderte Reaktionsfähigkeit bei der Reinjektion in doppelter Weise: einmal darin, daß hier bereits minimale Serumdosen, die bei normalen Individuen keine Spur einer Reaktion auszulösen vermögen, kräftige Wirkungen hervorrufen; und dann zweitens in einer Änderung des Reaktionsverlaufes, die unter anderem auch durch eine beträchtliche Abkürzung der Inkubationszeit charakterisiert ist.

„Sofortige Reaktion.“

In dieser Beziehung muß man nun nach PIRQUET und SCHICK bei der Serumkrankheit zweierlei Typen der veränderten Reaktionsweise auseinanderhalten. Bei dem einen Typus schließen sich die Krankheitserscheinungen fast unmittelbar an die Serumreinjektion an oder sind von ihr doch nur durch wenige Stunden getrennt, so daß man füglich von einer „sofortigen Reaktion“ sprechen kann. Klinisch kann sich diese sofortige Reaktion dabei sowohl als Lokalreaktion äußern, die in den spezifischen ödematösen Anschwellungen in der Umgebung der Einstichstelle besteht, als auch in der Form der Allgemeinreaktion, die durch Fieber, Exantheme und die übrigen, bereits aufgezählten Symptome der Serumkrankheit charakterisiert ist.

„Beschleunigte Reaktion.“

Den zweiten Typus der veränderten Reaktionsweise dagegen bezeichnen PIRQUET und SCHICK als „beschleunigte Reaktion“. Hier kommt es etwa 5—6 Tage nach der erneuten Serumeinspritzung zu dem Ausbruch der Serumkrankheit, also nach einer deutlich abgekürzten Inkubationsperiode, die ja, wie erwähnt, bei Erstinfizierten meist 8—12 Tage beträgt. Zugleich sind die Krankheitserscheinungen stürmischer, als bei den letzteren, klingen dafür aber auch rascher wieder ab.

Diese beiden Typen können nun sowohl für sich allein bei den zum zweitenmal injizierten Patienten auftreten, als auch miteinander kombiniert sein, derart, daß sich zuerst die Erscheinungen der „sofortigen Reaktion“ einstellen, die nach ihrem Abklingen wieder einem vollkommenen Wohlbefinden Platz machen, um nach Ablauf von weiteren 4—5 Tagen von dem Ausbruch einer neuerlichen Erkrankung, der „beschleunigten Reaktion“, gefolgt zu werden. Welche der drei sich hieraus ergebenden Möglichkeiten dabei im speziellen Falle eintritt, ob beide Typen der veränderten Reaktionsweise oder nur die sofortige bezw. die beschleunigte Reaktion zur Beobachtung kommt, das hängt nach PIRQUET und SCHICK wieder von der Länge des Zeitintervalls ab, das sich zwischen erste und zweite Serumeinspritzung einschiebt. Beträgt dieses Intervall nämlich

12—40 Tage, so beobachtet man nur die „sofortige Reaktion“; beträgt es

$1^1/_2$—6 Monate, so erhält man sowohl die „sofortige wie die beschleunigte Reaktion"; beträgt das Intervall endlich über 6 Monate, so findet man nur mehr die „beschleunigte Reaktion",

während die sofortige Reaktion vollkommen ausbleibt. Es braucht wohl kaum besonders bemerkt zu werden, daß diese drei Perioden natürlich nicht scharf voneinander getrennt sind, sondern allmählich ineinander übergehen.

Deutung der verschiedenen Reaktionsweise.

Alle diese Besonderheiten und verschiedenen Typen der Serumkrankheit sind nun nicht schwierig zu deuten, wenn wir uns an die theoretischen Vorstellungen halten, die wir früher, bei der allgemeinen Erörterung der anaphylaktischen Phänomene, entwickelt haben. Was zunächst die Inkubationsdauer der Serumkrankheit bei den Erstinjizierten betrifft, so fällt sie zweifellos mit der Latenzzeit der Antikörperproduktion zusammen, denn erst wenn Präzipitine bezw. Reaktionskörper in hinreichender Menge gebildet worden sind und auf das noch von der ersten Einspritzung her im Blute kreisende Antigen einwirken, ist die Möglichkeit zur Erkrankung gegeben. Da ferner die Antikörperproduktion zunächst ziemlich langsam vor sich geht, so wird auch das Anaphylatoxin in diesem Falle nur langsam und in geringen Mengen in Freiheit gesetzt werden und die Vergiftungserscheinungen werden demgemäß bei den Erstinjizierten einen milden und wenig stürmischen Charakter aufweisen. Anders bei der Reinjektion. Hier treffen unter Umständen große Mengen fertiger Präzipitine mit den eingespritzten Serumeiweißkörpern zusammen, das Anaphylatoxin wird explosionsartig und in großer Menge aus ihrem Reaktionsprodukt abgespalten und das Resultat ist eine sofortige, äußerst stürmisch verlaufende Vergiftung. Wird jedoch die Reinjektion erst spät und zu einer Zeit vorgenommen, wo die entstandenen Antikörper bereits wieder aus dem Blute verschwunden sind, dann kann es natürlich nicht mehr zu einer „sofortigen" Reaktion kommen. Da jedoch der durch die erste Injektion präparierte Organismus, wie wir wissen, auf die zweite Antigenzufuhr mit beschleunigter und verstärkter Antikörperproduktion zu antworten vermag, so ist klar, daß es in diesem Falle wenigstens zu einer beschleunigten Reaktion kommen muß. —

Anaphylaktische Reaktionen bei der Vakzination.

Zweifellos spielen nun die anaphylaktischen Phänomene noch bei einer großen Anzahl anderer pathologischer Prozesse eine wichtige Rolle, und in einigen Fällen ist es in der Tat bereits mit mehr oder minder Glück versucht worden, die beobachteten Erscheinungen auf Überempfindlichkeitsreaktionen zurückzuführen. So haben wir bereits mehrfach auf den verschiedenen Reaktionstypus verwiesen, den Erstimpflinge und Revakzinierte bei der Schutzpockenimpfung darbieten, und betont, daß bei letzteren der lokale Prozeß der Papelbildung ein überstürzter ist, daß sich die Pusteln nicht erst am 8.—11. Tag, sondern durchschnittlich schon 4 Tage früher mit einem breiten entzündlichen Hofe — der sogenannten Area — umgeben, und daß endlich der ganze Krankheitsprozeß bei ihnen viel rascher zum Abschluß kommt, als bei den zum ersten Mal geimpften Personen. Wir wollen auf die Theorie dieser Erscheinungen hier nicht näher eingehen und uns mit der einen Andeutung begnügen, daß man nach v. PIRQUET in dem Auftreten der entzündlichen „Area", die sich in der Umgebung der Pustel etabliert, die Wirkung von Antikörpern zu sehen hat, welche aus den im Pustel-

inhalt wuchernden Mikroben Giftstoffe (Endotoxine oder Anaphylatoxin?) frei machen, die dann in die umliegenden Gewebe diffundieren und die lokalen Reizerscheinungen hervorrufen. Findet diese Produktion der Antikörper, wie bei den Revakzinierten, in beschleunigtem Tempo statt, dann wird auch die Ausbildung der Area eine beschleunigte sein, und da die entzündliche Reaktion dem weiteren Wachstum der Pockenerreger Einhalt gebietet, so wird in diesem Falle der Krankheitsprozeß rascher zum Stillstand kommen als bei der ersten Pockenimpfung.

Bildet diese „beschleunigte Areareaktion“ also ein vollkommenes Analogon zu der früher besprochenen „beschleunigten Reaktion“ der Serumkranken, so hat man, bei kurzem Intervall zwischen den beiden Impfungen, auch „vakzinale Frühreaktionen“ beobachtet, die in kleinen, juckenden, 24 Stunden nach der Revakzination auftretenden und rasch wieder verschwindenden Papeln bestehen, und offenbar der „sofortigen Reaktion“ bei der Serumüberempfindlichkeit entsprechen.

Anaphylaktische Reaktionen bei Luetikern.

Ähnliche Verhältnisse hat man nun auch bei Syphiliskranken beobachtet. Während man früher angenommen hatte, daß Syphilitiker gegen Neuinfektionen vollkommen unempfindlich seien, haben Finger und Landsteiner gezeigt, daß sie in allen Stadien der Erkrankung auf die Einführung von Luesvirus mit spezifischen Erscheinungen reagieren, die den deutlichen Charakter von Überempfindlichkeitsreaktionen tragen. Nicht selten zeigten dabei Tertiärsyphilitiker, von denen wir annehmen dürfen, daß sie große Mengen von Antikörpern im Blute führen, unmittelbar nach der Reinfektion eine ganz markante „sofortige Reaktion“ in Form von örtlich umschriebenen Hauterythemen, an die sich dann häufig die Entstehung scharf begrenzter Infiltrate vom Charakter tertiärer Hautsyphilide anschloß. Ebenso führten die Inokulationen im Stadium der zweiten Inkubation und im sekundären Stadium der Syphilis zur Entstehung von braunroten, bis zu Linsengröße heranwachsenden, schuppenbedeckten Knötchen, die jedoch nicht, wie der Primäraffekt durchschnittlich 24 Tage zu ihrer Entwicklung brauchten, sondern meist schon nach 10—14 Tagen ausgebildet waren, also als Produkte einer „beschleunigten Reaktion“ aufzufassen sein dürften.

Anaphylaktische Reaktionen bei Tuberkulose.

Schließlich müssen wir nochmals der bereits zu Beginn dieses Kapitels besprochenen Tuberkulinüberempfindlichkeit gedenken, und au[f] einige Manifestationen derselben in Kürze eingehen, die dort noch nich[t] erwähnt werden konnten, und die erst im Zusammenhang mit unsere[n] letzten Auseinandersetzungen verständlich werden. Bereits vor lange[r] Zeit hatte Koch auf den verschiedenen Verlauf aufmerksam gemacht den die Impfung mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen beim ge[-] sunden und beim tuberkulösen Meerschweinchen nimmt. Während bei[m] gesunden Tier die Impfstelle zunächst verheilt und erst nach 10—1[.] Tagen ein hartes, bald darauf geschwürig zerfallendes Knötchen ent[-] stehen läßt, tritt beim tuberkulösen Meerschweinchen bereits in de[n] ersten Tagen nach der Reinfektion eine zirkumskripte Hautnekros[e] auf, die, nach Abstoßung des Schorfes, eine flache Ulzeration zurück läßt, aber bald wieder vollkommen vernarbt. Die Analogie mit de[n] früher erwähnten lokalen Erscheinungen der Überempfindlichkeit lieg[t] wohl auf der Hand. Noch deutlicher sind dieselben jedoch beim tube[r-] kulösen Menschen ausgeprägt, dem zu diagnostischen Zwecken Tuberkul[in] subkutan eingespritzt, in die Haut eingerieben oder auch in den Bind[e-] hautsack eingeträufelt wird. In allen diesen Fällen stellen sich nämlic[h]

binnen 24 bis höchstens 48 Stunden spezifische Entzündungen am Orte der Tuberkulinwirkung ein, die sich, je nach der Art und der Stelle der Applikation entweder als schmerzhafte, intensiv gerötete Schwellungen um die Einstichöffnung oder als entzündliche Impfpapel bezw. als örtliche Dermatitis, oder endlich als heftige Konjuntivitis charakterisieren. Wir werden auf diese verschiedenen Formen der lokalen Tuberkulinreaktionen, die sich bereits unter dem Namen der v. PIRQUETschen Kutanreaktion, der MOROschen Salbenreaktion und der CALMETTEschen Ophthalmoreaktion in der Praxis eingebürgert haben, in einem späteren Kapitel noch näher einzugehen haben.

Handelt es sich in allen diesen Fällen um eine direkte Wechselwirkung der ins Gewebe eingebrachten Tuberkulinsubstanzen mit ihrer unmittelbaren Umgebung, also um rein lokale Vorgänge, so gibt es bekanntlich noch eine Reihe anderer Manifestationen der Tuberkulinüberempfindlichkeit, die auf resorptivem Wege zustande kommen, und wir haben auch bereits die gesteigerte Reaktionsfähigkeit tuberkulösen Gewebes auf minimale, in den Kreislauf gebrachte Tuberkulinmengen besprochen und ihre mutmaßliche Erklärung gegeben.

Aber auch Erscheinungen allgemeinerer Natur stellen sich bei der Einführung von Tuberkulin in den spezifisch erkrankten Organismus ein. Wieder war es ROBERT KOCH, dem wir die grundlegende und folgenschwere Entdeckung verdanken, daß größere Tuberkulindosen von etwa 0,5 g, die von normalen Meerschweinchen ohne merklichen Schaden vertragen werden, tuberkulöse Tiere bei Einführung in die Bauchhöhle binnen 24 Stunden zu töten vermögen. Wird die Injektionsdosis dagegen wesentlich kleiner bemessen und das Tuberkulin nicht in die Bauchhöhle, sondern subkutan eingespritzt, so bleiben die Tiere am Leben, zeigen aber vorübergehend eine Reihe von Krankheitserscheinungen, deren auffälligstes und konstantestes Symptom in einer Steigerung der Körpertemperatur besteht. Daß diese Beobachtungen, die, wie allgemein bekannt, die Grundlage für die KOCHsche Tuberkulinreaktion abgegeben haben, in vielen Details an die typischen Erscheinungen der Eiweißanaphylaxie erinnern, kann nicht geleugnet werden. Immerhin muß es aber einstweilen doch noch als sehr fraglich angesehen werden, ob man das Recht hat, diese Äußerungen der Tuberkulinüberempfindlichkeit wirklich als anaphylaktischen Symptomenkomplex zu deuten. Denn gerade das charakteristischste Phänomen der Eiweißanaphylaxie, der typische Temperatursturz, fehlt ja hier und ist sogar in sein direktes Gegenteil, eine konstante Temperatursteigerung, verkehrt. Da überdies auch die passive Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit mit dem Serum trotz vieler auf dieses Ziel gerichteter Versuche bis jetzt noch nicht einwandsfrei gelungen ist, wenn es auch BAIL geglückt zu sein scheint, normale Meerschweinchen durch Einspritzung tuberkulösen Gewebes gegen die Tuberkulinwirkung empfindlich zu machen, so kann also der Mechanismus dieser Reaktionen einstweilen noch nicht als vollkommen geklärt angesehen werden.

Bedeutung der Anaphylaxie.

Zum Schlusse nur noch einige Worte über die Bedeutung der Überempfindlichkeit für den Ablauf der Infektionskrankheiten. Daß die gesteigerte „allergische Reaktionsfähigkeit", die es dem immunisierten Organismus ermöglicht, die Einführung kleinster Antigenmengen mit ungewöhnlich rascher und intensiver Produktion von Antikörpern zu beantworten, einen bedeutenden Vorteil für ihn bedeuten muß, indem sie ihm z. B. gestattet, die eingedrungenen Krank-

heitserreger bereits in einem Stadium des Infektionsprozesses zu vernichten, wo sie sich noch nicht hinreichend vermehrt haben, um durch ihre frei werdenden Toxine und Endotoxine schwere Schädigungen des Organismus hervorzurufen, haben wir bereits an anderer Stelle ausgeführt. Dagegen haben die mannigfaltigen Phänomene der Anaphylaxie, wenigstens soweit wir bis jetzt beurteilen können, eher den gegenteiligen Effekt und scheinen auf den ersten Blick eher dazu angetan, die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabzusetzen, als sie zu erhöhen. Freilich muß man sich aber, wie MORO mit Recht betont, dessen bewußt sein, daß der serumanaphylaktische Tierversuch hier mit besonders groben Mitteln arbeitet und künstlich ungünstige Verhältnisse setzt, die bei dem natürlichen Invasionsmodus der bakteriellen Antigene kaum realisiert sein dürften. Immerhin erscheint es nach dem Gesagten ganz plausibel, wenn WOLFF-EISNER die Anschauung äußert, daß die bekannte Neigung vieler Infektionskrankheiten zu Rezidiven auf derartige anaphylaktische Veränderungen des Organismus zurückzuführen sein könnte, Veränderungen, die man sich durch die im Verlauf der ersten Erkrankung erfolgte Resorption bakterieller Antigene bedingt vorzustellen hätte und die eine Begünstigung für die weitere Ansiedelung und Vermehrung der Mikroorganismen bedeuten müßten.

Rezidive.

Wie dem auch sei, jedenfalls wird man der weiteren Entwicklung der Lehre von der Überempfindlichkeit mit berechtigten und hochgespannten Erwartungen entgegensehen dürfen. —

Des leichteren Überblickes halber geben wir schließlich hier noch eine von OTTO herrührende, etwas erweiterte Tabelle wieder, welche die verschiedenen Formen der Überempfindlichkeit bezw. der allergischen Reaktionen in sehr anschaulicher Weise vor Augen führt.

Ueberempfindlichkeit.

I. Bei wiederholter Injektion mit vermehrungsfähigen Substanzen

a) bestimmter tierischer Gifte:
1. Aktinokongestin,
2. Mytilokongestin,
3. Ostreokongestin;

b) gewisser Fermente:
1. Papain,
2. Lab;

c) verschiedener Eiweißsubstanzen tierischer Herkunft:
1. Blutserum von Pferd, Rind, Schaf, Hund, Katze, Schwein,
2. Milch,
3. Hühnereiweiß,
4. Erythrozytenextrakte vom Hund,
5. Organextrakte;

d) verschiedener Stoffe pflanzlicher Herkunft:
1. Polleneiweiß,
2. Bohnenextrakt,
3. Rohes Leinöl,
4. Kokosbutter;

e) abgetöteter Bakterien und Bakterienprodukte:
1. Leiber und Extrakte von Bact. coli, Bac. anthracis, Bac. typhi, Bac. paratyphi, Bac. subtilis, Bac. dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio Nasik; Hefezellen.

II. Bei wiederholter Infektion (Reinfektion) mit lebendem Virus:

1. Experimentelle Syphilis,
2. Pockenvakzination,
3. gewisse akute Infektionskrankheiten,
4. Einspritzung lebender Hefezellen.

III. Bei abwechselnder Einführung von lebendem Virus und seinen (leblosen) Stoffwechselsprodukten:

1. Tuberkulin- und Malleinreaktion erkrankter Individuen.
2. Beschleunigter Infektionsverlauf bei Tieren, die mit Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen vorbehandelt wurden.
3. Rezidive bei Pneumonie, Erysipel, Varizellen, Bronchitis, Rhinitis, Influenza durch Überempfindlichkeit infolge Resorption von Bakterieneiweiß (?).

IV. Bei Vorbehandlung mit Serum oder Organen allergischer Tiere (passive Anaphylaxie).

Literatur.

v. Behring und Kitashima, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898.
Ransom, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
Ders., Deutsche med. Wochenschr., 1898.
Müller, P. Th., Zentralbl. f. Bakt., 1908.
Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Wolff-Eisner, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Richet, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1907, 1908.
Ders., Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1902 ff.
Arthus, Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1903.
Smith, Th., Journ. of med. Res., 1904.
Otto, Anaphylaxie und Serumkrankheit, in Kolle-Wassermanns Handb., II. Erg.-Bd., 1908.
Moro, Ergebnisse d. pathol. Anatomie u. Laborat., Ostertag 1910.
Doerr, Kritische Literaturübersicht; Zeitschr. f. Immunit.f. Referate, 1910.
Friedberger, Zeitschr. f. Immunit.f. Bd. 2 und 3.
Ders., Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 6.
Friedberger und Hartoch, Zeitschr. f. Immunit.f. Bd. 3.
Friedemann, Zeitschr. f. Immunit.f. Bd. 2.
Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr., 1909; Zeitschr. f. Immunit.f. Bd. 4; Ref. Bd. 1.
Doerr und Russ, Zeitschr. f. Immunit.f. Bd. 2 und 3.
Besredka, Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1907.
Rosenau und Anderson, Public Health and Marine Hospit. Bull., 1907.
Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit, Deuticke 1905.
Currie, Journ. of Hyg., 1907.
Nicolle, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1907.
Friedemann, Münch. med. Wochenschr., 1907.
Levaditi, Anaphylaxie, Sammelreferat in Weichardts Jahresber. über 1907.

XXI. Die Formen der antibakteriellen Immunität. Resistenzverminderung.

Wollen wir nun auch die verschiedenen Formen der antibakteriellen Immunität nach dem Mechanismus ihrer Wirksamkeit klassifizieren und systematisch zusammenstellen, so können wir uns mit Rücksicht auf die mannigfachen Andeutungen, die wir diesbezüglich bereits bei verschiedenen Gelegenheiten gegeben haben, ziemlich kurz fassen.

Das wesentliche Charakteristikum der antibakteriellen Immunität liegt, wie dies schon in dem Namen deutlich zum Ausdruck kommt, darin, daß die auf irgend einem Wege in den Organismus eingedrungenen Keime daselbst nicht die Möglichkeit vorfinden, sich in genügendem Maße zu vermehren und vom Orte der Invasion weiter zu verbreiten, um durch ihre verschiedenartigen giftigen Produkte eine schwerere Erkrankung hervorzurufen.

Immunität durch mangelnde Eignung zum Kulturmedium.

Diese Behinderung des Bakterienwachstums kann nun prinzipiell in doppelter Weise zustande kommen. Einerseits kann nämlich der Organismus mit seinen verschiedenartigen Geweben und Säften ein *ungünstiges Kulturmedium* für die betreffenden Keime darstellen, das sich in dieser Beziehung ebenso verhält, wie andere ungeeignete Nährböden lebloser Natur, ohne selbst irgendwelche direkt aggressive Eigenschaften zu besitzen; andererseits aber kann es sich hierbei um direkt *bakterienfeindliche, keimtötende Qualitäten* der Zellen, Gewebe und Flüssigkeiten handeln, die als zweckmäßige Abwehrvorrichtungen des Organismus aufzufassen sind. So können, um zunächst bei der ersteren dieser beiden Möglichkeiten zu verweilen, die im tierischen Organismus herrschenden Temperaturverhältnisse, der osmotische Druck der Gewebssäfte, ihr Alkaleszenzgrad, die Beschaffenheit der zur Verfügung stehenden stickstoffreien und stickstoffhaltigen Substanzen derartige sein, daß gewisse Mikroorganismen in diesen Medien von vornherein nicht gedeihen können, sondern, um einen naheliegenden Vergleich aus der Physiologie der höheren Lebewesen zu gebrauchen, in ihnen *verhungern* oder *ersticken* müssen. Besonders leicht wird dieser Fall eintreten, wenn die Mikroorganismen zu ihrem Wachstum *ganz besonderer, nicht überall zur Verfügung stehender Nahrungsstoffe bedürfen*. Ein vortreffliches Beispiel für

„Spezifische Wuchsstoffe“.

die bedeutsame Rolle solcher „spezifischer Wuchsstoffe“, wie sie Ehrlich nennt, liefert der Influenzabazillus, dessen Wachstum ja, wie bekannt, an die Anwesenheit minimalster Hämoglobinmengen geknüpft erscheint. Fehlen in dem betreffenden tierischen Organismus diese auxiliaren Wuchsstoffe für eine bestimmte Bakterienart, so ist eine Vermehrung der Keime ausgeschlossen und der Organismus bietet eine Form von Immunität dar, die man mit Ehrlich als *atreptische*

bezeichnen kann. Die Immunität der meisten Tiere gegenüber der großen Zahl harmloser Saprophyten, die ihre unmittelbare Oberfläche und ihre Umgebung bevölkern, ist wohl zum Teil auf derartige Mechanismen zurückzuführen, zumal in jenen Fällen, wo die Bakterien, wie gewisse im Wasser lebende Arten, überhaupt nicht bei Bluttemperatur zu wachsen vermögen. Aber auch bei echten pathogenen Bakterienarten scheint er, in besonderen Fällen wenigstens, mitzuwirken, und wir haben bereits in einer früheren Vorlesung das hierher gehörige Beispiel des Milzbrandbazillus zitiert, der für gewisse Kaltblüter und Vögel — also für Tiere, deren Bluttemperatur nicht unerheblich von der der Säugetiere abweicht — normalerweise nicht pathogen ist, sondern nur durch systematische Gewöhnung an diese für ihn ungünstigen Temperaturverhältnisse die Fähigkeit erlangt, sie zu infizieren und unter den typischen septikämischen Erscheinungen zu töten. Man wird wohl annehmen dürfen, daß die Immunität der genannten Tiere in der Tat auf die abnormen Wachstumsbedingungen zurückgeführt werden muß, die der Anthraxbazillus in ihrem ungewöhnlich niedrig oder hoch temperiertem Organismus vorfindet. Speziell wird man daran denken können, daß der Milzbrandbazillus normalerweise nicht die Fähigkeit besitzt, die ihm in diesen Tieren gebotenen Nahrungsstoffe in entsprechender Weise zu verwerten, daß er aber durch seine Akklimatisation an die betreffenden Temperaturen diese Fähigkeit erwirbt und so die atreptische Immunität überwindet. Allerdings läßt sich aber doch nicht mit Sicherheit ausschließen, daß daneben nicht noch gewisse Abwehrvorrichtungen in Kraft treten, da ja der Anthraxbazillus ohne Zweifel unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen für Schädigungen aller Art, also auch für die bakterienfeindlichen Einwirkungen des Serums und der Phagozyten, bei weitem empfindlicher sein dürfte als unter optimalen Wachstumsbedingungen und der Einfluß der Temperatur daher in diesem Falle ganz gut auch ein indirekter sein kann.

Atreptische Immunität.

Wie man sieht, läßt sich also in praxi nicht immer eine scharfe Trennung zwischen den beiden genannten Mechanismen durchführen und nicht immer entscheiden, welcher von ihnen im gegebenen Falle für das Zustandekommen der Immunität maßgebend ist. Es kann jedoch keinem Zweifel unterliegen, daß derjenige Mechanismus, bei dem bakterienfeindliche Abwehrvorrichtungen des Organismus in Aktion treten, nicht nur der weitaus interessantere, sondern auch der biologisch wichtigere sein dürfte.

Immunität durch bakterienfeindliche Vorrichtungen.

Haben wir das Schicksal der Mikroorganismen in einem ungünstigen Nährboden mit dem E r s t i c k e n oder V e r h u n g e r n verglichen, so werden wir die Einwirkung der bakterienfeindlichen Stoffe des Tierleibes auf die Krankheitserreger mit einer V e r g i f t u n g oder c h e m i s c h e n Z e r s t ö r u n g derselben in Parallele setzen dürfen und werden nach den Ausführungen früherer Vorlesungen zwischen einer intrazellulären und einer extrazellulären Bakterienvernichtung unterscheiden müssen. Erstere setzt, wie wir wissen, als vorbereitenden Vorgang die Aufnahme der pathogenen Keime durch die zelligen Elemente, also P h a g o z y t o s e voraus, letztere hingegen bedarf keines derartigen einleitenden Aktes, sondern kann sofort nach ihrem Eindringen in die Gewebe vor sich gehen, vorausgesetzt, daß am Orte der Invasion genügende Mengen bakterizider Substanzen angehäuft sind.

Manche Stellen der äußeren oder inneren Körperoberfläche, von denen aus die Mikroorganismen Eintritt in die Gewebe finden, sind nun

schon normalerweise durch die Anwesenheit großer Mengen von Phagozyten ausgezeichnet, die zu lymphoiden Organen angeordnet sind. Andere Körperstellen hingegen verfügen über keine derartigen lymphatischen Schutzapparate, und in diesem Falle kann eine wirksame Phagozytose nur dann eintreten, wenn große Mengen von Wanderzellen durch die positiv chemotaktischen Stoffe angelockt werden, welche die Mikroorganismen produzieren. Scheiden die letzteren jedoch Substanzen ab, die nach Art der Aggressine negativ chemotaktisch wirken und die Leukozyten fernzuhalten vermögen, dann wird es zu einer intensiven Vermehrung der krankheitserregenden Keime kommen können, vorausgesetzt, daß die Wirkung dieser Stoffe nicht durch rechtzeitig mobilisierte Antiaggressine aufgehoben wird und also trotzdem Phagozytose eintritt. Auch die Anwesenheit oder das Fehlen von Opsoninen und Tropinen in den Körpersäften muß in dieser Richtung von entscheidender Bedeutung für das Schicksal der eingedrungenen Mikroben sein.

Wie die Leukozyten können auch die bakteriolytischen Stoffe (Serumbakteriolysine, Leukine, Endolysine) und die Opsonine entweder schon normalerweise am Orte der Bakterieninvasion zugegen sein oder aber daselbst fehlen und erst von einer anderen Stelle des Körpers beschafft werden. Da die Bakteriolysine, wie wir wissen, zum Teil komplexer Natur sind und aus zwei verschiedenen, in ihren Mengenverhältnissen voneinander unabhängigen Komponenten bestehen, so ist also die Gegenwart beider Bestandteile, des Komplements sowohl wie der Ambozeptoren, an der Infektionsstelle unerläßlich, wenn das Wachstum der eingedrungenen Mikroorganismen erfolgreich unterdrückt werden soll. Fehlt jedoch, wie das in manchen Fällen wahrscheinlich ist, die eine oder die andere dieser beiden Komponenten am Orte der Bakterienniederlassung, dann werden sich die Keime in der ersten Zeit ungestört vermehren können und lokale Schädigungen hervorrufen, die zu reaktiven Vorgängen Veranlassung geben und bewirken, daß die fehlenden Schutzstoffe in möglichster Eile herbeigeschafft werden.

Dieser reaktive Prozeß wird rascher zum Ziele führen, wenn die Schutzstoffe bereits an anderen Stellen des Organismus fertig vorgebildet sind und also nur des Transportes nach dem Invasionsherde bedürfen; er wird längere Zeit in Anspruch nehmen, wenn diese Stoffe von den zelligen Elementen erst neu produziert werden müssen.

Für den Transport der bereits normalerweise im Organismus vorhandenen Schutzstoffe kommen nun einerseits die Gewebsflüssigkeiten, also Blut, Lymphe und die Exsudat- und Transsudatflüssigkeiten, in Betracht, die unter dem Einflusse des Reizes, den die Stoffwechselprodukte der Bakterien auf die Gefäße des lädierten Bezirkes ausüben, in reichlicherer Menge herbeiströmen, andererseits aber die weißen Blutkörperchen, die Wanderzellen, die wir ja in früheren Vorlesungen als die mutmaßlichen Quellen mancher Arten von bakteriziden Stoffen (Endolysinen, Leukinen), vielleicht auch von Ambozeptoren und Opsoninen kennen gelernt haben und die ihren Vorrat an wirksamen Substanzen entweder durch einen Sekretionsvorgang oder bei ihrem Zerfall an die Gewebssäfte abgeben. Da aber eine derartige Reizwirkung durch entzündungserregende Stoffe verschiedenster — nicht nur bakterieller — Herkunft ausgeübt werden kann, so leuchtet ein, daß es möglich sein muß, durch Einverleibung solcher Substanzen künstlich eine lokale Anhäufung von Schutzstoffen und damit eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit hervorzurufen.

Künstliche, nicht spezifische Resistenzsteigerung.

In der Tat ist es seit langem bekannt — und ISSAEFF hat diese Tatsache in sorgfältig durchgeführten Experimenten studiert — daß man durch intraperitoneale Einspritzung von physiologischer Kochsalzlösung, von Harn, Bouillon, Serum, Nukleinlösung, Tuberkulin, Pyocyanase usf., eine erhöhte Resistenz gegenüber verschiedenen Krankheitserregern schaffen kann, die ihrer Entstehung nach natürlich nichtspezifischer Natur ist. Ebenso selbstverständlich ist ferner, daß diese vermehrte Widerstandsfähigkeit, die ja, wie gesagt, nur auf der lokalen Konzentration antibakterieller Substanzen bezw. auf der Ansammlung von Phagozyten und nicht auf einer Veränderung des Gesamtorganismus beruht, auch nur dann in Erscheinung zu treten vermag, wenn die Vorbehandlung mit einem der genannten Stoffe an derselben Körperstelle erfolgt, wie die nachträgliche Infektion. So kann man z. B. Meerschweinchen durch solche intraperitoneale Injektionen derart präparieren, daß sie die mehrfach tödliche Dosis virulenter Typhusbazillen ohne weiteres vertragen, wenn dieselbe in die Bauchhöhle eingeführt wird. Hatte hingegen die präparatorische Einspritzung subkutan stattgefunden, so ist ihr schützender Effekt gegenüber der intraperitonealen Infektion zum mindesten ein sehr zweifelhafter. Es ist jedoch PFEIFFER und FRIEDBERGER gelungen, bei Meerschweinchen durch subkutane Einspritzung sehr großer Dosen von Choleravibrionen auch gegen die intraperitoneale Infektion mit Typhusbazillen eine nicht unbeträchtliche Resistenzsteigerung hervorzurufen, die bereits 12 Stunden nach der schutzverleihenden Einspritzung deutlich ausgeprägt war. In diesem Falle scheint also doch neben der lokalen auch eine allgemeine Zustandsänderung des Organismus eingetreten zu sein, die jedoch strenge von der erst viel später auftretenden spezifischen Immunität zu scheiden ist, da sich die letztere ja nur gegen Choleravibrionen, nicht aber gegen andere Bakterienarten richtet. — Endlich ist leicht einzusehen, daß diese gesteigerte Resistenz nur ein vorübergehender Zustand sein kann und häufig schon nach 48 Stunden im Abnehmen begriffen ist, da sie ja, wie gesagt, meist lediglich an die lokalen, entzündlichen Veränderungen geknüpft erscheint und daher mit ihnen spurlos wieder verschwindet.

Pseudoimmunität.

Wie man sieht, unterscheidet sich also diese Form der gesteigerten Widerstandsfähigkeit in verschiedenen Punkten, vor allem aber durch den Mangel der Spezifität sehr wesentlich von der echten Immunität, und PFEIFFER hat, um diesen Unterschied auch äußerlich zum Ausdruck zu bringen, den Vorschlag gemacht, sie von ihr ganz abzutrennen und als Pseudoimmunität oder als künstliche Resistenz zu bezeichnen. Es ist bekannt, daß man sich neuerdings in der Chirurgie gerade dieser künstlichen Resistenzvermehrung oft mit bestem Erfolge bedient und bei Laparotomien die Infektionsgefahr durch Einführung von sterilem Serum oder von Nukleinsäure in die Bauchhöhle wesentlich zu verringern imstande ist.

Sind die zur Abtötung der betreffenden Keime erforderlichen Stoffe — fast stets wird es sich hierbei um Ambozeptoren oder Opsonine bezw. Tropine handeln — im Organismus entweder gar nicht oder doch nur in ungenügender Menge vorhanden, dann kann eine möglichst rasche Neubildung derselben noch imstande sein, den Infektionsprozeß zu lokalisieren und zum Stillstand zu bringen. Diese Neubildung kann sich, wie wir wissen, an verschiedenen Stellen des Organismus vollziehen: entweder nämlich am Orte der Infektion selbst oder aber fern von dem-

selben, in den blutbildenden, lymphoiden Organen, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen. Bei der Besprechung des zeitlichen Ablaufs der Antikörperproduktion haben wir ferner gesehen, eine wie beträchtliche Beschleunigung dieser Vorgang durch die spezifische Immunisierung erfahren kann, und betont, daß ein derartig präparierter Organismus, auch wenn sich zur Zeit der Infektion keine bakteriolytischen Ambozeptoren oder Opsonine mehr in seinen Säften vorfinden, doch durch die größere Schnelligkeit, mit welcher er sie im Notfalle herbeizuschaffen vermag, dem nichtimmunisierten überlegen sein muß. Zweifellos wird auch der Ort der Antikörperproduktion hierbei unter Umständen von Einfluß sein können. Denn damit z. B. in den fernliegenden lymphoiden Organen eine antigenetische Reaktion ausgelöst werden kann, muß zuerst eine genügende Menge bakterieller Substanzen am Orte der Invasion frei werden, in die Säftezirkulation geraten und diesen Organen zugeführt werden. Ist dann die Antikörperproduktion im Gange, dann muß der Gehalt des Serums an Schutzstoffen erst eine gewisse Höhe erreichen, bis sich ihre Wirkung auch an der Läsionsstelle geltend machen kann, und es vergeht also vom Momente der Infektion bis zum ersten Eintreffen der bakteriolytischen Substanzen relativ viel Zeit. Dieser Zeitverlust ist natürlich ein bedeutend geringerer, wenn die Antikörper am Orte der Invasion selbst entstehen, da sie sich ja in diesem Falle sofort in innigem Kontakt mit den abzutötenden Mikroorganismen befinden und nicht erst eines langen Transportes bedürfen, um ihre Wirksamkeit entfalten zu können.

Je länger natürlich das Eintreffen der antibakteriellen Substanzen auf sich warten läßt, desto weiter werden unterdessen die lokalen Veränderungen fortschreiten, die durch die Wucherung der Bakterien hervorgerufen werden, desto intensiver und ausgeprägter werden die Krankheitserscheinungen sein und desto niederer wird der Immunitätsgrad sein, den wir dem betreffenden Organismus zuerkennen können.

Wie man sieht, ergeben sich also, je nach der Intensität und Schnelligkeit der geschilderten Vorgänge, alle möglichen Übergangsstufen zwischen der absoluten Unempfänglichkeit eines tierischen Organismus für einen bestimmten Krankheitserreger und dem entgegengesetzten Extrem, seiner höchsten Empfindlichkeit. Es ist wohl einleuchtend, daß unter diesen Umständen die genaue Analyse, welcher der genannten Mechanismen im speziellen Falle die Widerstandsfähigkeit veranlaßt, noch erheblich schwieriger sein muß als bei der antitoxischen Immunität, und daß daher auch, wenn wir von der spezifischen Immunität, die ja ein sehr eingehendes Studium erfahren hat, absehen, nur wenige Fälle wirklich als geklärt gelten können. Besonders auf dem Gebiete der natürlichen Immunität bleibt also der Zukunft die Beantwortung noch mancher wichtigen Frage vorbehalten.

Schema der antibakteriellen Immunität.

Der Übersichtlichkeit halber wollen wir die bei der antibakteriellen Immunität ins Spiel kommenden Faktoren und die Art, wie sie in Funktion treten, nochmals schematisch zusammenstellen.

Antibakterielle Immunität

bedingt

I. durch mangelnde Eignung des Organismus, als Nährboden zu dienen;

II. durch antibakterielle Abwehrvorrichtungen.

Diese können sein:

A. Natürlich, angeboren, nicht spezifisch.

1. Phagozytose mit intrazellulärer Bakteriolyse.
   a) Phagozyten bereits am Ort der Invasion anwesend,
   b) Phagozyten wandern erst später hinzu,
   c) Normalopsonine und Tropine bereits am Ort der Invasion anwesend,
   d) Normalopsonine erst später, durch vermehrte Saftzirkulation, durch Neubildung oder durch Wanderzellen herbeigeschafft.
2. Bakteriolyse.
   a) Normalambozeptoren und Komplement am Ort der Invasion anwesend,
   b) Normalambozeptoren in genügender Menge zugegen, Komplement wird erst durch Neubildung, durch vermehrte Zirkulation oder durch Wanderzellen herbeigeschafft,
   c) Komplement in genügender Menge zugegen. Normalambozeptor wird neugebildet, und zwar lokal oder in den lymphoiden Organen usw.
   d) Endolysine und Leukine, von den anwesenden Leukozyten geliefert,
   e) Endolysine und Leukine, von den zuwandernden Leukozyten geliefert.

B. Künstlich vermehrt, nicht spezifisch (Pseudoimmunität).
Lokale Anhäufung von Phagozyten, Bakteriolysinen bezw. Endolysinen und Leukinen oder Opsoninen, bedingt durch Injektion reizender Stoffe.

C. Natürlich oder künstlich erworben, spezifisch.

1. **Passiv;** die wirksamen Stoffe, in fremdem Organismus entstanden und von außen her zugeführt.
   a) Immunambozeptoren; das nötige Komplement entweder am Ort der Invasion zugegen oder wird erst durch vermehrte Zirkulation, Neubildung oder Wanderzellen herbeigeschafft.
   b) Immunopsonine und Tropine; Leukozyten entweder zugegen oder wandern erst hinzu.
2. **Aktiv.** Die wirksamen Stoffe im selben Organismus entstanden.
   a) Immunambozeptoren. Entweder
      1. schon im Organismus vorhanden oder
      2. mit Beschleunigung neugebildet, und zwar lokal oder in den lymphoiden Organen.

      Das erforderliche Komplement entweder am Ort der Invasion zugegen oder durch Neubildung, durch vermehrte Zirkulation und Wanderzellen herbeigeschafft.
   b) Immunopsonine und Tropine. Entweder
   1. schon im Organismus vorhanden oder
   2. mit Beschleunigung neugebildet, und zwar lokal oder in den lymphoiden Organen.

   Die Leukozyten entweder am Ort der Invasion zugegen oder wandern erst hinzu.

Änderungen der Widerstandsfähigkeit.

Wir haben nun bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß der Immunitätsgrad des Einzelindividuums keine unveränderliche Größe darstellt, sondern unter Umständen recht beträchtlichen Schwankungen unterliegen kann. Damit war nicht nur die Möglichkeit einer aktiven oder passiven spezifischen Immunisierung gemeint, sondern vor allem auch jene Variationen der natürlichen nichtspezifischen Widerstandsfähigkeit, welche durch die verschiedensten äußeren oder inneren Ursachen hervorgerufen werden können.

Die klinische Erfahrung wie das Tierexperiment haben eine große Reihe von Einflüssen auf den Organismus kennen gelehrt, die eine derartige Änderung — meist eine Verminderung der Resistenz, einen Verlust der Immunität, eine Erhöhung der Empfänglichkeit bedingen.

Daß ungünstige Lebensbedingungen, wie mangelhafte, qualitativ oder quantitativ unzureichende Ernährung, übermäßige Anstrengungen, ungesunde, unreinliche Wohnungen, Erkältungsschädlichkeiten, ferner auch psychische Traumen, Kummer, Sorgen usf. imstande sind, die Disposition des Menschen für manche Infektionskrankheiten — z. B. für die Tuberkulose — zu erhöhen, ist eine zu allbekannte Tatsache, als daß wir nötig hätten, länger bei ihr zu verweilen. Hingegen wollen wir einige der mannigfaltigen Versuche, diese Verhältnisse auch im Tierexperimente nachzuahmen und die Immunität gewisser Spezies gegenüber bestimmten pathogenen Bakterien zu brechen, hier in Kürze erwähnen.

durch Hunger.

Vor allem verdienen hier die vielzitierten Versuche von Canalis und Morpurgo angeführt zu werden, die ergaben, daß Tauben durch andauernde Nahrungsentziehung ihre sonst sehr beträchtliche Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Milzbrandbazillus einbüßen. Dauerte hierbei die Hungerperiode nur wenige Tage, so war es noch möglich, die Tiere durch nachträgliche Nahrungszufuhr zu retten; hatten sie jedoch einmal 8—9 Tage gehungert, so war der Verlust der Immunität ein definitiver und konnte auch durch reichliche Fütterung nicht mehr wettgemacht werden. Viel geringer war der Einfluß der Nahrungsentziehung beim Huhn. Hier gelang es niemals, tödlichen Milzbrand hervorzurufen, wenn die Tiere erst vom Augenblick der Infektion ab hungern gelassen wurden, sondern es bedurfte hierzu stets einer vorläufigen 3—7 tägigen Hungerperiode. Weiße Ratten waren durch Nahrungsentziehung überhaupt nicht für Milzbrand empfänglich zu machen.

durch Durst.

Noch energischer als die Nahrungsentziehung wirkte bei den Versuchen von Pernice und Alessi die Wasserentziehung, indem es möglich war, durch Durstenlassen sowohl Hunde als Tauben und Hühner ihrer Immunität gegenüber dem Anthraxbazillus zu berauben. Hingegen zeigten sich wiederholte energische Aderlässe in dieser Beziehung vollkommen wirkungslos, wohl der beste Beweis dafür, daß es sich bei dem Verluste der Immunität in diesen Fällen nicht einfach um eine Herabsetzung des allgemeinen Kräftezustandes, um eine Schwächung der vitalen Energie, sondern um ganz bestimmte qualitative und quantitative Änderungen des Stoffwechselgetriebes handeln dürfte.

durch Ermüdung.

Charrin und Roger ließen Ratten in einer Tretmühle bis zur hochgradigen Ermüdung laufen und konnten sie in diesem erschöpften Zustande erfolgreich mit Milzbrandbazillen infizieren, obwohl diese Tiere normalerweise recht widerstandsfähig gegen sie zu sein pflegen.

durch Temperaturänderungen.

Gibier machte die interessante, von anderen Forschern vollauf bestätigte Beobachtung, daß Frösche bei 37° C ihre natürliche Immunität gegenüber dem Milzbrandbazillus verlieren, und umgekehrt konnte Ernst zeigen, daß diese Amphibien, die bei niedriger Temperatur einer Infektion mit dem Bacillus ranicida unfehlbar erliegen, durch Einbringen in einen auf 25° C eingestellten Brutschrank gegen diesen Mikroorganismus immun gemacht werden können. Auch bei höheren Tieren sind derartige Temperaturänderungen des umgebenden Mediums oft von einem Verluste der Widerstandsfähigkeit gegen manche Krankheitserreger gefolgt. Pasteur und Joubert und später Wagner haben z. B. Hühner durch Eintauchen in Wasser von 25° C, also durch Wärmeentziehung, für Milzbrand empfänglicher machen können. Lipari hat gefunden, daß vorübergehend abgekühlte Tiere der Infektion mit Pneumo-

kokken leichter erliegen als die normalen Kontrolltiere, und Lode ist bei seinen Studien über die Beeinflussung der individuellen Disposition zu Infektionskrankheiten durch Wärmeentziehung für eine ganze Reihe von Krankheitserregern zu analogen Resultaten gelangt.

durch Vergiftung.

Endlich sind noch eine Anzahl von Giftstoffen, von denen wir hier nur die Narkotika, wie Opium und Chloralhydrat, und vor allem auch den Alkohol hervorheben wollen, imstande, die Immunität vieler Tierspezies zu brechen und sie für Mikroorganismen empfänglich zu machen, denen sie unter normalen Verhältnissen ohne weiteres Widerstand zu leisten vermögen — eine Tatsache, die ja auch in der menschlichen Pathologie mannigfaltige und allbekannte Analogien besitzt.

Fragen wir uns nun, nach welchem Mechanismus denn dieser Verlust der Immunität eigentlich vor sich geht, so müssen wir gestehen, daß wir darüber nur recht wenig Sicheres auszusagen vermögen. Bei dem übermächtigen Interesse, welches die Erscheinungen der erworbenen spezifischen Immunität in den letzten Jahren für sich in Anspruch genommen haben, ist die Erforschung der natürlichen nichtspezifischen Widerstandsfähigkeit und ihrer Alterationen etwas in den Hintergrund gedrängt worden und hat mit den übrigen Gebieten der Immunitätslehre nicht gleichen Schritt halten können. Dazu kommt noch, daß gerade bei dem Problem der Resistenzverminderung eine Verallgemeinerung noch weniger zulässig erscheint als sonst und daher eigentlich jeder einzelne Fall besonders untersucht und beurteilt werden müßte, eine Aufgabe, deren Lösung natürlich einen ganz außerordentlichen Aufwand an Mühe und Scharfsinn erfordern würde und de facto bis jetzt nur in ganz geringem Umfange in Angriff genommen wurde. Unter diesen Umständen bleibt uns daher nichts anderes übrig, als an der Hand des oben gegebenen Schemas die verschiedenen Möglichkeiten durchzugehen, welche eine Resistenzverminderung bedingen könnten, die verschiedenen Mechanismen des Immunitätsverlustes zu konstruieren und an geeigneter Stelle die wenigen Tatsachen einzuflechten, welche hierüber bekannt geworden sind.

Mechanismus der Resistenzverminderung.

1. Eine Verbesserung der Wachstums- und Ernährungsbedingungen, die der betreffende widerstandsfähige Organismus den Krankheitserregern darbietet, wird wohl nur in exzeptionellen Fällen für den Verlust der Immunität verantwortlich gemacht werden können. Wir haben einen derartigen Fall, bei welchem dieser Mechanismus wenigstens mitbeteiligt sein dürfte, bereits zu Beginn dieser Vorlesung erwähnt und betont, daß daneben aber noch andere Deutungen möglich sind. Mit größerer Wahrscheinlichkeit wird man annehmen dürfen, daß bei der oft beobachteten gesteigerten Empfänglichkeit von Individuen, die an Magenkatarrh leiden, für die Cholerainfektion ähnliche Faktoren im Spiele sind, da man weiß, daß die Anwesenheit größerer Schleimmengen im Magensaft das Wachstum der Vibrionen in diesem ihnen sonst wenig zusagenden Medium erheblich begünstigt.

2. Ein Versagen phagozytärer Schutzeinrichtungen müßte ebenfalls geeignet sein, die Widerstandsfähigkeit des tierischen Organismus zu brechen. Wie wir bei Besprechung der Phagozytose erwähnt haben, bezieht in der Tat die Metschnikoffsche Schule die resistenzvermindernde Wirkung der Narkotika auf eine Lähmung der weißen Blutkörperchen, die während der Dauer ihrer Narkose nicht imstande sein sollen, Mikroorganismen oder andere geformte Elemente in ihr Inneres aufzunehmen und zu zerstören. Allerdings haben wir schon damals

darauf hingewiesen, daß auch hier der unmittelbare Zusammenhang zwischen der durch die genannten Giftstoffe hervorgerufenen Motilitätsstörung der weißen Blutkörperchen und der Resistenzverminderung durchaus nicht bewiesen erscheint, sondern höchstens eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen kann, und daß andere Erklärungsversuche mindestens ebenso berechtigt sein dürften.

3. Hingegen wäre eine durch Mangel an Opsoninen und Tropinen bedingte Insuffizienz der phagozytären Abwehrvorrichtungen des Organismus nach dem, was wir im X. Kapitel auseinandergesetzt haben, zweifellos in manchen Fällen zur Erklärung gesteigerter Krankheitsdisposition heranzuziehen. Interessant ist in dieser Hinsicht, daß nach Koessler und Neumann in der Schwangerschaft, die ja bekanntlich eine gewisse Prädisposition für den Ausbruch tuberkulöser Prozesse schafft, der opsonische Index eine besondere Labilität aufweist, indem er nur bei 48 % der untersuchten Frauen normale Werte ergab, während sich bei gesunden, nicht tuberkuloseverdächtigen Menschen etwa 87 % normale Indizes zu finden pflegen.

4. Eine Reihe weiterer Mechanismen, die den Verlust der Immunität bedingen können, würden auf der mangelhaften Funktion der bakteriolytischen Schutzvorrichtungen des Organismus beruhen.

Vor allem käme hier die verminderte Produktion von Komplementen in Betracht, die tatsächlich bei manchen schweren Schädigungen des Organismus beobachtet wurde. So haben Ehrlich und Morgenroth bei phosphorvergifteten Tieren gewisse hämolytische Komplemente aus dem Blutserum verschwinden sehen, Metalnikoff bei chronischen Eiterungen, Bendivegna und Carini bei Hunger und bestimmten Vergiftungen, Abbot und Bergey bei chronischem Alkoholismus. Es ist jedoch die Wirkung solcher Schädigungen durchaus nicht immer die gleiche, und nicht selten findet man bei derartigen schwer erkrankten Tieren gleichwohl normalen oder sogar vermehrten Komplementgehalt, wie dies z. B. Trommsdorff bei seinen ausgedehnten Versuchen an abgekühlten Tieren neuerdings wieder bestätigt hat. Auch beim erwachsenen Menschen hat übrigens Lüdke weder unter physiologischen noch unter pathologischen Verhältnissen stärkere Abweichungen vom normalen Komplementgehalt beobachten können und infolgedessen keinerlei prognostische oder diagnostische Schlüsse aus seinen Komplementbestimmungen ziehen können.

Regeneration der Komplemente.

Diese Tatsache wird leichter verständlich, wenn man bedenkt, daß die Regeneration der Komplemente im allgemeinen ziemlich rasch vor sich zu gehen scheint. Beweisend hierfür sind die interessanten Versuche von Schütze und Scheller, die große Mengen gewaschenen Ziegenblutes in die Ohrvene von Kaninchen einspritzten und hierbei beobachten konnten, daß deren Serum binnen ganz kurzer Zeit seine lösenden Eigenschaften gegenüber dieser Art von Erythrozyten vollkommen verloren hatte. Wie eine genauere Analyse lehrte, war hierbei der ganze Komplementgehalt des Serums durch die eingeführten Blutkörperchen gebunden und aufgebraucht worden. Schon nach 2—4 Stunden, vom Moment der Bluteinspritzung an gerechnet, war jedoch in der Regel wieder vollständige Regeneration eingetreten und die globulizide Wirksamkeit des Serums wiederhergestellt, und es dürfte wohl ohne Bedenken gestattet sein, diese an den hämolytischen Komplementen beobachteten Tatsachen zu verallgemeinern und auch auf die ganz analog funktionierenden bakterio-

lytischen Komplemente zu übertragen. Dagegen fand TROMMSDORFF die Regeneration der Komplemente bei resistenzschwachen, ermüdeten oder stark abgekühlten Versuchstieren meist wesentlich herabgesetzt.

Aber auch wenn die Versuchstiere vor der Injektion der Ziegenerythrozyten mit dem Bazillus der amerikanischen Schweineseuche (Hog-Cholera) infiziert worden waren, welcher Kaninchen binnen 2—4 Tagen zu töten vermag, zeigte sich die Regeneration der Komplemente stets ganz erheblich verzögert, wenn nicht vollkommen aufgehoben. SCHÜTZE und SCHELLER sehen in dieser Beobachtung mit Recht ein neues Erklärungsmoment für die klinisch feststehende Tatsache, daß der infizierte Organismus dem Fortschreiten einer sekundären Infektion, gegen die ein gesunder, nicht geschwächter Organismus sich resistent verhält, nur erheblich geringeren Widerstand zu leisten vermag.

Experimentelle Ausschaltung des Komplements

Daß aber in der Tat der Verlust oder die künstliche Ausschaltung der bakteriolytischen Komplemente imstande ist, die Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Krankheitserregern zu vernichten, das hat WASSERMANN in einer sehr interessanten Versuchsanordnung zu zeigen unternommen.

durch Antikomplement.

WASSERMANN hat einer Reihe von Meerschweinchen die 40 fach tödliche Dosis von Typhusbazillen zugleich mit einer entsprechenden Menge normalen Kaninchenserums injiziert und gefunden, daß diese Tiere, wohl infolge der Schutzwirkung, die von den bakteriolytischen Ambozeptoren des einverleibten Serums ausgeht, am Leben bleiben. Wurde jedoch gleichzeitig Meerschweinchenantikomplement injiziert, das durch Behandlung von Kaninchen mit frischem Meerschweinchenserum erhalten worden war, so gingen die Tiere ausnahmslos zugrunde. Beistehende kleine Tabelle gibt einen derartigen Versuch von WASSERMANN in extenso wieder.

Meerschw. I	Meerschw. II	Meerschw. III	Meerschw. IV
1 Öse Typhus + 3 ccm Antikompl.-Serum intraper.	1 Öse Typhus + 3 ccm normales Kaninchenserum	3 ccm Antikompl.-Serum intraperit.	1 Öse Typhus in 1 ccm Bouillon
Nach 1 Std. massenh. bewegl. Typh.-Baz., zahlr. Leukozyten	Nach 1 Std. Peritoneum fast steril	Munter, lebt	Abends †
Abends †	Tags darauf: munter, lebt		

Es hat also bei diesen Experimenten nach der Deutung WASSERMANNS eine Bindung des normalerweise vorhandenen Komplements durch das eingeführte Antikomplement stattgefunden, und dieser Komplementmangel ist nach seiner Auffassung die Ursache davon, daß die Versuchstiere der Infektion trotz Einverleibung der Ambozeptoren des Kaninchenserums erliegen mußten.

Allerdings ist von seiten der Anhänger der Phagozytentheorie, besonders von BESREDKA, gegen diese Interpretation der WASSERMANNschen Versuche Einspruch erhoben worden. BESREDKA macht nämlich — zweifellos nicht mit Unrecht — darauf aufmerksam, daß das Antikomplementserum, das in der geschilderten Weise durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenserum erzielt wird, neben seiner

Fähigkeit, Komplement zu binden, noch eine Reihe weiterer Eigenschaften besitzt, die für den Organismus des Meerschweinchens nicht gleichgültig sein können. Besonders kommt hierbei seine Fähigkeit in Betracht, die Phagozyten zu lähmen und an der Aufnahme geformter Partikelchen zu verhindern. Injizierte nämlich BESREDKA einem Versuchstiere normales inaktiviertes Kaninchenserum, einem anderen hingegen inaktives Antikomplementserum zugleich mit Karminpulver in die Bauchhöhle, so trat im ersteren Falle intensive Phagozytose ein, während sie im letzteren Falle fast vollkommen ausblieb. BESREDKA ist daher auf Grund dieser und anderer Experimente der Meinung, daß es sich bei dem WASSERMANNschen Versuche gar nicht um eine Ausschaltung der bakteriolytischen Vorgänge durch die Bindung des Komplements handle, sondern um eine Ausschaltung der Phagozytose, und er glaubt daher, daß diese Experimente sich zwanglos in den Rahmen der METSCHNIKOFFschen Theorien einfügen lassen. Dieser Einwand BESREDKAS kann nun aber gegen eine von Reihe neueren Experimenten, die PFEIFFER und MORESCHI — allerdings in ganz anderer Absicht als WASSERMANN — unternahmen, nicht mehr erhoben werden. Die beiden genannten Forscher konnten nämlich das bereits in einer früheren Vorlesung[1]) erwähnte Phänomen der Komplementausschaltung durch Präzipitatbildung auch im Tierkörper hervorrufen und zeigen, daß durch dasselbe eine Hemmung der bakteriolytischen Vorgänge bedingt wird, die den Tod der Versuchstiere zur Folge haben kann.

Komplementausschaltung durch Präzipitatbildung.

Die interessante Versuchsanordnung von PFEIFFER und MORESCHI war die folgende. Eine Reihe von Meerschweinchen erhielten in die Bauchhöhle eingespritzt:

1. 1 Öse Cholerakultur;
2. eine bestimmte Menge Choleraimmunserum vom Kaninchen, die zum Schutze gegen die eingespritzte Vibrionendosis hinreichend war;
3. normales Menschenserum in verschieden abgestufter Menge, endlich
4. Antimenschenserum vom Kaninchen, welches das Menschenserum präzipitieren und dadurch das in der Bauchhöhle befindliche Komplement von den sensibilisierten Choleravibrionen ablenken sollte.

Zur Kontrolle diente ein Meerschweinchen, das zwar a, b und d, nicht aber c injiziert erhielt, bei dem also keine Niederschlagsbildung auftreten konnte.

Folgende kleine Tabelle gibt über die quantitativen Verhältnisse und das Ergebnis dieser Versuche Aufschluß.

Antimenschenserum	Normalmenschenserum	Choleraserum	Cholerakultur	Erfolg
0,05	0,05	0,0006 = 3 I.-E.	1 Öse	† nach 4 Std.
0,05	0,01	0,0006	1 „	†
0,05	0,0075	0,0006	1 „	†
0,05	0,005	0,0006	1 „	†
0,05	—	0,0006	1 Öse	lebt

[1]) Vorlesung XV, p. 247.

Man sieht, daß jene Tiere, bei denen Gelegenheit zur Präzipitatbildung gegeben war, bei denen also im Peritoneum die Moreschische Komplementausschaltung eintrat, der Cholerainfektion erlagen, während das Kontrolltier mit dem Leben davonkam. Da bei dieser Versuchsanordnung von einer Schädigung der Leukozyten natürlich nicht die Rede sein kann und die injizierten Spuren von normalem Menschenserum an sich vollkommen harmlos sind, so beweisen diese Versuche in der Tat, daß man durch Ausschaltung der bakteriolytischen Komplemente allein imstande ist, einer an sich nicht tödlichen Infektion zum letalen Ausgange zu verhelfen, wie dies schon Wassermann zu zeigen versucht hatte.

Ganz analogen Verlauf nahmen auch die Versuche von Wilde, bei welchen die Ausschaltung des Komplements auf andere Weise, nämlich durch die absorbierende Wirkung eingespritzten Aleuronats, erzielt wurde. Verwendete Wilde dagegen ein Aleuronat, dessen komplementbindende Kraft durch längeren Kontakt mit aktivem Rinder- oder Kaninchenserum erschöpft worden war, so zeigte sich dasselbe nicht mehr befähigt, die Widerstandskraft der Versuchstiere gegen die Cholerainfektion herabzusetzen, wohl der beste Beweis dafür, daß der eingespritzte unlösliche Eiweißkörper nicht etwa an und für sich schädliche Wirkungen entfaltete, sondern nur insofern wirkte, als er imstande war, Komplement zu absorbieren.

durch absorbierende Wirkung des Aleuronats.

Wir wollen bei dieser Gelegenheit noch einiger anderer Formen der Komplementausschaltung gedenken, die allerdings weniger für die natürliche als für die künstliche, und zwar passive Immunität in Betracht kommen dürften. Einen dieser Mechanismen haben wir bereits bei früherer Gelegenheit unter dem Namen der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung kennen gelernt und haben gefolgert, daß eine Einverleibung großer Überschüsse von Ambozeptoren unter bestimmten Mengen- und Affinitätsverhältnissen nicht nur keinen Schutz gegen die infizierenden Mikroorganismen verleihen dürfte, sondern sogar die Empfänglichkeit für sie erhöhen könnte, indem sie die im Organismus vorhandenen Komplemente verhindern würde, mit den Bakterien in Berührung zu treten. Allerdings ist es höchst zweifelhaft, ob diesem Modus der Komplementausschaltung wirklich auch praktische Bedeutung zukommt.

durch Überschuß von Ambozeptoren bei der passiven Immunität.

Noch aus anderen Ursachen kann die Schutzwirkung bakteriolytischer Immunsera trotz der Anwesenheit von Komplementen in den Körpersäften ausbleiben: dann nämlich, wenn die Komplemente nicht zu den eingeführten fremden Ambozeptoren passen und sie nicht zu einem vollen Bakteriolysin zu ergänzen vermögen. Dies wird besonders in jenen Fällen eintreten, wo die serumspendende Tierspezies von der zu schützenden Art in der zoologischen Verwandtschaftsreihe sehr weit absteht. So konnte z. B. Wechsberg im Reagenzglasversuch zeigen, daß vom Kaninchen stammendes Immunserum gegen Vibrio Metschnikoff nicht durch Taubenserum aktiviert werden kann, weil offenbar die Taubenkomplemente nicht zu dem spezifischen Ambozeptor des Kaninchens passen. Dementsprechend war dieses Immunserum auch nicht imstande, Tauben gegen die Infektion mit dem Metschnikoffschen Vibrio zu schützen, obwohl es, in vitro mit normalem Kaninchenserum gemischt, sehr bedeutende bakterizide Wirkungen entfaltete.

Versagen bakteriolytischer Sera infolge Mangels passender Komplemente.

Man könnte nun vielleicht meinen, daß nichts leichter sein müßte, als einer solchen Schwierigkeit, die ja auch bei einander näherstehenden Tierspezies eintreten kann und begreiflicherweise die Erfolge der serotherapeutischen Bestrebungen sehr beeinträchtigen muß, zu begegnen. Man brauchte nämlich nur neben dem Immunserum entsprechende Mengen eines geeigneten Komplements in den passiv zu immunisierenden Organismus einzuführen, um die volle Schutzwirkung hervortreten zu lassen.

Komplementzufuhr.

Leider hat sich jedoch dieses an sich gewiß richtige Räsonnement in praxi doch nur in sehr beschränktem Maße bewahrheitet, und zwar aus verschiedenen Gründen. Wie nämlich P. Th. Müller, Neisser und Wechsberg und andere Forscher gefunden haben, enthält das Serum vieler Tierspezies Antikomplemente, welche die mit dem Immunserum eingeführten fremdartigen Komplemente binden und so die oben angedeutete Maßnahme illusorisch machen können. Außerdem sind nach den Untersuchungen v. Dungerns die meisten Körperzellen imstande, fremde (und eventuell auch eigene) Komplemente mit großer Begier an sich zu reißen. Unter diesen Umständen würde also das mit dem Immunserum eingespritzte Komplement nicht, wie es für das Zustandekommen der bakteriolytischen Wirkungen erforderlich wäre, an die betreffenden Ambozeptoren herantreten können, sondern entweder von den Antikomplementen des Serums oder von gewissen Zellen mit Beschlag belegt und damit für die Schutzwirkung wertlos gemacht werden. Dazu kommt noch der weitere Übelstand, daß der Komplementgehalt der meisten Sera kein sehr hoher ist und sich auch nicht, wie ihr Gehalt an Ambozeptoren, künstlich steigern läßt, so daß also, selbst wenn keine Absorption des Komplements stattfinden würde, doch sehr beträchtliche Serummengen eingespritzt werden müßten, eine Maßnahme, die, wie wir wissen, nicht ganz unbedenklich ist.

Wahl der zur Immunisierung dienenden Tierspezies.

Man wird also meistens, von ganz besonders günstig gelegenen Fällen abgesehen, auf die Komplementzufuhr vollkommen verzichten müssen und wird trachten müssen, die Wirkung der bakteriolytischen Immunsera in anderer Weise zu sichern. Durch passende Auswahl der zur Serumgewinnung dienenden Tierspezies wird es nämlich häufig möglich sein, spezifische Ambozeptoren zu erzielen, die auch in dem zu schützenden Organismus geeignete Komplemente vorfinden und also daselbst tatsächlich zur Wirkung gelangen.

Am idealsten wäre natürlich dieser Forderung Genüge geleistet, wenn es möglich wäre, die gleiche Tierspezies zur Herstellung des Immunserums zu verwenden, die passiv durch dasselbe geschützt werden soll. Es liegt jedoch auf der Hand, daß diese Möglichkeit nur in der Tierheilkunde in größerem Maßstabe gegeben erscheint, beim Menschen jedoch aus leicht begreiflichen Gründen nur in ganz exzeptionellen Fällen — etwa in Form der Verwendung von Rekonvaleszentenserum — realisierbar wäre.

Auch die Heranziehung dem Menschen nahestehender Tierarten — etwa der anthropoiden Affen — zur Serumgewinnung dürfte wohl derzeit fast unüberwindlichen Schwierigkeiten begegnen und im großen überhaupt kaum durchführbar sein. Hingegen wird man eventuell durch Vermischung der Immunsera, die von verschiedenen Tierspezies geliefert wurden und die daher, wie wir wissen, voneinander mehr oder minder abweichende Ambozeptoren enthalten, die Wahrscheinlichkeit, daß diese in dem zu schützenden Or-

Mischung der Immunsera verschiedener Herkunft.

ganismus passende Komplemente vorfinden, sehr wesentlich erhöhen können. Es ist vielleicht nicht überflüssig, daran zu erinnern, daß alle diese eben besprochenen Schwierigkeiten natürlich nur für die bakteriolytischen Immunkörper Geltung haben, nicht aber für die phagozytosebefördernden Bakteriotropine, die ja, wie wir in einer früheren Vorlesung gehört haben, von den Komplementen vollkommen unabhängig sind. Die Chancen für eine erfolgreiche Anwendung antibakterieller Immunsera werden sich aus diesem Grunde zweifellos erheblich günstiger gestalten, als es vielleicht nach den eben gemachten Erörterungen den Anschein haben könnte. —

Aber auch für die Wirkung tropinhaltiger Sera würde zweifellos die Verwendung von Mischungen verschiedener Provenienz von gewissem Vorteil sein müssen.

Wird nämlich dieselbe Zellart — seien es nun rote Blutkörperchen oder Bakterien — verschiedenen Tierspezies einverleibt, so entstehen als Reaktion auf diesen Eingriff Ambozeptoren bezw. Tropine mit sehr verschiedenen haptophoren Gruppen. Es sucht sich eben der Organismus jedes der verwendeten Tiere aus dem Gemische von Substanzen, das in diesen Zellen enthalten ist, jene Antigene heraus, für die er passende Rezeptoren besitzt, um nur gegen sie gerichtete Antikörper zu erzeugen, die übrigen Antigene aber unberücksichtigt zu lassen. Verwendet man daher Gemische derartiger Immunsera, so treten also Ambozeptoren und Tropine mit sehr verschiedenen haptophoren Gruppen in Aktion, die Zahl der Bakterienrezeptoren, an denen dieselben anzugreifen vermögen, wird infolgedessen eine bei weitem größere sein und die schützende Wirkung erheblich an Sicherheit gewinnen.

Immunisierung mit Gemischen verschiedener Bakterienstämme.

Ein ähnlicher Effekt kann noch durch eine weitere, bei der Herstellung der Immunsera nicht selten in Anwendung kommende Maßnahme erzielt werden. Da nämlich auch die verschiedenen Stämme einer und derselben Bakterienart in ihrem Bau nicht vollkommen miteinander identisch zu sein brauchen, sondern neben gemeinsamen Rezeptoren auch voneinander verschiedene Antigene enthalten können, so wird es vorteilhaft sein, nicht nur einen einzigen Bakterienstamm, sondern ein Gemisch möglichst verschiedener Stämme zur Immunisierung zu verwenden, da man auf diese Weise erwarten kann, Antikörper zu erhalten, welche imstande sind, selbst stark voneinander abweichende Varietäten oder Rassen derselben Bakterienart zu beeinflussen.

Polyvalente Sera.

Auch diese polyvalenten Sera werden die Sicherheit der Schutzwirkung begreiflicherweise beträchtlich erhöhen müssen, und zwar besonders gegenüber solchen Mikroorganismen, die, wie die Streptokokken, von vornherein große Neigung zur Bildung von Varietäten besitzen. In der Tat hat sich herausgestellt, daß das Serum eines gegen einen bestimmten Streptokokkenstamm immunisierten Tieres meistens nur auf diesen einzuwirken vermag, heterologe Stämme jedoch viel weniger beeinflußt, daß aber die polyvalenten Sera sich in dieser Beziehung bedeutend besser bewähren.

Einfluß des Alkohols auf den Ambozeptorgehalt des Blutes.

5. Kehren wir nach dieser Abschweifung wieder zu unserem Thema zurück, so können wir als weitere eventuelle Ursache des Resistenzverlustes eine Verminderung der bakteriolytischen Ambozeptoren annehmen, die sich normalerweise im Blute und in den anderen Körperflüssigkeiten gelöst finden. Da Abbot und Bergey beobachtet haben, daß gegen Rinderblut immunisierte Meerschweinchen bei fortgesetzter

Behandlung mit Alkohol die spezifischen Ambozeptoren sehr rasch aus ihrem Blute verlieren, so wird man wohl ohne Bedenken annehmen dürfen, daß auch die normalen bakteriolytischen Zwischenkörper unter Umständen einem ähnlichen Schicksal unterliegen und in abnorm geringer Menge produziert oder abnorm rasch ausgeschieden werden können.

Einfluß der Abkühlung und Überhitzung auf den Ambozeptorgehalt.

Besonders interessant sind jedoch in dieser Beziehung die Versuche, die LISSAUER mit abgekühlten Tieren angestellt hat. Kaninchen, die gegen Hammelblutkörperchen immunisiert worden waren und deren Serumtiter vor dem eigentlichen „Erkältungsversuch" genau bestimmt worden war, wurden für 3—10 Minuten in kaltes Wasser von zirka 10° C eingetaucht und dann sofort neuerdings auf den Ambozeptorgehalt ihres Blutes untersucht. Es fand sich dabei in fast allen Fällen eine sehr bedeutende Abnahme desselben, indem die haemolytische Kraft des Serums im Durchschnitt auf etwa $^1/_3$ des ursprünglichen Wertes herabgesetzt war. Im Gegensatz hierzu zeigten Tiere, die für 2—10 Minuten in heißes, 43—49 gradiges Wasser eingetaucht wurden, eine Erhöhung des Ambozeptorgehaltes auf das 4—6 fache. Wie diese fast momentan auftretenden Veränderungen des Serumtiters zu erklären sind, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Jedenfalls dürfte es sich dabei nicht sosehr um Schwankungen in der Produktionsgeschwindigkeit der Ambozeptoren, als um geänderte Ausschwemmungsverhältnisse der fertigen Antikörper aus ihren Bildungsstätten handeln, die durch die gewaltigen Zirkulationsstörungen gegeben wären, wie sie bei der Abkühlung bezw. Überhitzung des Organismus auftreten. Wie dem auch sei, jedenfalls erscheinen die Befunde LISSAUERS geeignet, nicht nur die Genese der Erkältungskrankheiten, sondern auch die Wirkungsweise mancher therapeutischer Prozeduren wie der heißen Bäder und der Schwitzkuren von einer ganz neuen Seite her zu beleuchten.

6. Endlich wird auch die Schnelligkeit, mit der die Neubildung der Antikörper erfolgt, durch die verschiedensten schädigenden Einflüssse eine Beeinträchtigung erfahren können.

Einfluß verschiedener Eingriffe auf die Antikörperproduktion.

Auch in dieser Richtung liegen bereits einige nicht uninteressante Beobachtungen vor. So hat P. TH. MÜLLER festzustellen versucht, welchen Einfluß bestimmte Eingriffe in das normale Stoffwechselgetriebe auf die Agglutininproduktion ausüben und hat zu diesem Zwecke eine Reihe von Versuchstieren durch einige Zeit hindurch auf ein bestimmtes Kostregime gesetzt bezw. hungern gelassen oder mit Phloridzin oder Alkohol vergiftet und während dieser Zeit mit Einspritzungen bestimmter Bakterienarten behandelt. Dann wurde der Agglutinationstiter dieser Tiere ermittelt und mit dem der Kontrolltiere verglichen, die unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen gehalten wurden. Analoge Versuche, die sich jedoch auf die Neubildung bakteriolytischer bezw. hämolytischer Ambozeptoren beziehen, haben FRIEDBERGER und FRAENKEL an alkoholisierten, TROMMSDORFF an übermüdeten, abgekühlten und hungernden Tieren angestellt, während LÜDKE die Wirkung sowohl der direkten Wärmezufuhr wie den fiebererzeugender Substanzen studiert hat. Das Ergebnis aller dieser mannigfach variierten Experimente läßt sich etwa in folgender Weise zusammenfassen. Es ist bei denselben zweifellos gelungen, die Antikörperproduktion sehr merklich durch die genannten Eingriffe zu beeinflussen. So fand sich die Agglutininproduktion bei den längere Zeit hindurch mit großen Alkohol-

dosen behandelten Tieren durchschnittlich auf 1/3, die der bakteriolytischen Ambozeptoren bei den Versuchen FRIEDBERGERS sogar auf etwa 1/17 gegenüber den Kontrolltieren herabgesetzt. Ebenso wirkte starke Ermüdung durch forzierte Muskelarbeit wie sie beim Laufenlassen der Versuchstiere in einer Tretmühle zustandekommt, und starke Abkühlung entschieden schädigend auf die Bildung der antibakteriellen Schutzstoffe ein. Kurzdauernde Zufuhr kleiner Alkoholdosen und vorübergehende, nicht zur Erschöpfung führende Ermüdung war dagegen von einer deutlichen Vermehrung der Antikörperproduktion gefolgt, und die gleiche Wirkung übten nach den Versuchen von FRIEDBERGER und DORNER nicht zu profuse Aderlässe aus. Auch ein Einfluß verschiedenartiger Ernährung war bei den an Tauben angestellten Versuchen P. TH. MÜLLERS nicht zu verkennen. So hatten dieselben bei Fütterung mit Milch und Brot etwa siebenmal soviel Agglutinine für den Bacillus pyocyaneus erzeugt, als bei Kartoffelfütterung. Es hat sich jedoch bei diesen und ähnlichen Experimenten noch die weitere biologisch interessante Tatsache herausgestellt, daß nicht nur die Art des betreffenden Eingriffes, sondern auch die Art der zur Immunisierung verwendeten Mikroorganismen von ausschlaggebender Bedeutung für das schließliche Ergebnis ist, indem z. B. bei den Hungerversuchen mit Bact. typhi und pyocyaneum gerade der entgegengesetzte Effekt erzielt wurde als mit Dysenteriebazillen und mit Vibrio METSCHNIKOFF, und indem bei Immunisierung mit Proteusbazillen nicht jener bedeutende Unterschied zwischen Milchkost und Kartoffelkost gefunden werden konnte, der bei der Behandlung mit Bact. pyocyaneum zutage getreten war.

Wenn also hiernach der Einfluß der verschiedenen äußeren Einwirkungen auf die Antikörperproduktion im Einzelfalle keineswegs immer so einfach und leicht zu überblicken ist, so dürfte doch andererseits die Möglichkeit einer Resistenzverminderung durch Schädlichkeiten, die geeignet sind, die Enstehung der Antikörper zu beeinträchtigen, nach all diesen Versuchsergebnissen sichergestellt sein.

Literatur.

ISSAËFF, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVI.
CANALIS und MORPURGO, Fortschr. d. Med., 1890.
PERNICE und ALESSI, Riform. med., 1891 (zitiert nach Baumgarten).
CHARRIN und ROGER, Sem. méd., 1890.
GIBIER, Compt. rend., Tome XCIV, 1882.
ERNST, Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. VIII, 1890.
PASTEUR und JOUBERT, Bullet. de l'acad. de méd. de Paris, 1879.
LIPARI, Il Morgagni 1888 (nach Baumgarten).
KOESSLER und NEUMANN, Wien. klin. Wochenschr., 1908, No. 14.
LODE, Arch. f. Hyg., Bd. XXVIII, 1897.
EHRLICH und MORGENROTH, Berl. klin. Wochenschr., 1901.
METALNIKOFF, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.
BENDIVEGNA und CARINI, Lo sperimentale, Vol. LIV, 1890.
ABBOTT und BERGEY, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXII, 1902.
MORO und POTPESCHNIGG, Wien. med. Wochenschr., 1908.
SCHÜTZE und SCHELLER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVI, 1901.
WASSERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVII, 1901.
BESREDKA, Ann. de l'Inst. Pasteur, Tome XV, 1901.

Pfeiffer und Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., 1906.
Wilde, Habilitationsschrift, München, Oldenbourg.
Wechsberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIX, 1902.
Müller, P. Th., Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIX, 1901.
Neisser und Wechsberg, Münch. med. Wochenschr., 1901.
v. Dungern, Münch. med. Wochenschr., 1900.
Müller, P. Th., Wien. klin. Wochenschr., 1904.
Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., 1904.
Müller, P. Th., Arch. f. Hyg., 1904.

XXII. Die Heilung der Infektionskrankheiten.

Zum Schlusse unserer Betrachtungen müssen wir nun auch noch die Vorgänge bei der Heilung der Infektionskrankheiten einer kurzen Betrachtung unterziehen. Es ist wohl selbstverständlich, daß eine genaue Schilderung aller jener pathologisch-anatomischen Prozesse, welche zur Restitution der mannigfaltigen Gewebsschädigungen führen, die, wie die Nekrosen, Eiterungen, entzündlichen Infiltrationen usw., im Gefolge der Bakterieninvasion auftreten, weit über die Grenzen dieser Darstellung hinausgehen würde. Wir müssen daher den Begriff der Heilung für unsere Zwecke etwas enger fassen. Wir wollen darunter die Gesamtheit aller jener Vorgänge verstehen, durch die ein Weiterfortschreiten der betreffenden Läsionen, sowohl der Extensität wie der Intensität nach verhindert, der infektiöse Prozeß zum Stillstand gebracht und auf diese Weise der Boden für die definitive Restitutio ad integrum vorbereitet wird.

Zu diesem Zwecke müssen nun eine Reihe verschiedenartiger Abwehrvorrichtungen des Organismus in Funktion treten.

Abtötung der Mikroorganismen.

Zu allererst muß selbstverständlicherweise der fortgesetzten Vermehrung und Giftproduktion der Krankheitserreger Einhalt geboten werden, damit zu den bereits vorhandenen Zell- und Gewebsläsionen keine neue Schädigungen mehr hinzutreten können.

Die Rolle, die hierbei den bakteriziden und phagozytären Schutzeinrichtungen des Organismus zukommt, haben wir bereits mehrfach und ausführlich besprochen, so daß wir hier nur auf das bereits Gesagte zu verweisen brauchen.

Neben der therapeutischen Unterstützung dieser beiden wichtigen natürlichen Heilfaktoren, zu der wir auch die Einspritzung antibakterieller Immunsera rechnen wollen, hat man nun aber bereits seit längerer Zeit versucht, durch Einverleibung von gewissen künstlich hergestellten bakterienfeindlichen Stoffen, von chemischen Desinfektionsmitteln, einen direkten Einfluß auf die im Gewebe und in den Säften des kranken Organismus befindlichen Keime auszuüben und seine Abwehrkräfte durch eine wirksame „innere Desinfektion" zu verstärken. Da diese Bestrebungen gerade in jüngster Zeit eine Reihe von ausgezeichneten und vielversprechenden Erfolgen gezeitigt haben, so sei es gestattet, etwas näher auf sie einzugehen.

Innere Desinfektion.

Einer erfolgreichen „inneren Antisepsis" stellen sich vor allem zwei verschiedene, wenn auch im Wesen z. T. miteinander zusammenhängende Schwierigkeiten entgegen. Einmal nämlich versagen eine ganze Reihe von extra corpus außerordentlich wirksamen Desinfektionsmitteln in dem Moment, wo sie mit den eiweißhaltigen Körpersäften in Berührung treten, und zwar, wie man annimmt, aus dem Grunde, weil sie

mit den Eiweißkörpern lockere Bindungen eingehen, die sich übrigens dem Auge durchaus nicht immer durch Niederschlagsbildung zu verraten brauchen. So hatte, um nur ein Beispiel zu zitieren, EHRLICH in Gemeinschaft mit BECHHOLD einen Stoff gefunden, das Tetrabrom-o-Kresol, der sich durch eine ganz außerordentlich große Wirksamkeit gegenüber den Diphtheriebazillen auszeichnete und überdies so ungiftig war, daß es möglich war, „dem Tierkörper ohne Schaden Dosen einzuverleiben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Bakterien in vitro in der weiteren Entwicklung zu hemmen bezw. abzutöten". Trotzdem versagte dieser Stoff beim Tierversuche, und zwar, wie sich herausstellte, infolge der hemmenden Wirkung des Blutserums, obwohl er in demselben keine Eiweißfällungen hervorzurufen vermochte. Offenbar war eben seine Affinität zu den Albuminstoffen des Serums größer als zu dem Bakterienprotoplasma.

Ätiotrope und organotrope Stoffe.

Ähnliche Affinitätsverhältnisse sind es nun auch, die bei der zweiten erwähnten Schwierigkeit eine Rolle spielen. Sehr viele desinfizierend wirkende Stoffe werden nämlich nicht nur von den betreffenden Parasiten begierig aufgenommen — worauf ja ihr bakterizider Effekt beruht — sondern sie besitzen auch namhafte Affinitäten zu gewissen Zellen und Geweben des Organismus, mit anderen Worten, sie sind nicht nur bakteriotrop bezw. ätiotrop, sondern auch organotrop. Das Problem der inneren Desinfektion liegt nun darin, daß eine Substanz gefunden werden muß, die bei großer Verwandtschaft zum Protoplasma der Parasiten nur sehr geringe Organotropie besitzt und somit schon in Konzentrationen mikrobizid wirkt, die für die Gewebe des Organismus unschädlich sind. Daß die Auffindung solcher Substanzen bis zu einem gewissen Grade immer vom Zufall abhängig sein wird, ist leicht einzusehen, und so haben denn EHRLICH und andere Forscher viele Hunderte chemischer Präparate durchprobiert, ohne auf die gewünschte Kombination von Eigenschaften zu stoßen. Hat doch schon KOCH vor langer Zeit — um wieder ein klassisches Beispiel anzuführen — gefunden, daß man mit Milzbrand infizierten Tieren so große Mengen Sublimat injizieren kann, daß die Bazillen nach dem Ausfall der Reagenzglasversuche durch die resultierende Konzentration dieses Desinfektionsmittels abgetötet werden müßten, ohne etwas anderes zu erzielen, als daß die Tiere rascher zugrunde gehen wie die nicht mit Sublimat behandelten Kontrolltiere.

Mikrobizide Wirkung von Chinin und Quecksilber.

Trotzdem ist man nun in der letzten Zeit durch beharrliche Fortführung dieser Untersuchungen doch auf einige Substanzen gestoßen, die den erwähnten Bedingungen Genüge leisten. Interessanterweise richten sich diese Stoffe in ihrer Wirkung fast sämtlich nicht gegen pflanzliche Parasiten, gegen Bakterien, sondern gegen tierische Krankheitserreger, speziell gegen gewisse Protozoen, Spirochäten und Trypanosomen, also gegen diejenige Gruppe von Mikroben, gegen welche wir bereits seit langem zwei bewährte spezifische Heilmittel besitzen, nämlich das Chinin und das Quecksilber. Daß das erstere dieser beiden Spezifika die Malariaplasmodien aus dem Blute verschwinden macht und vernichtet, ist sattsam bekannt. Daß aber auch das Quecksilber nicht nur die Symptome der Lues beseitigt, sondern auch das syphilitische Virus abtötet, dieser Nachweis wurde erst in jüngster Zeit durch NEISSER erbracht. Der berühmte Syphilidologe konnte nämlich zeigen, daß die Organe von syphilitischen Affen, die in ausreichender

Weise mit Quecksilber behandelt worden waren, nicht mehr infektiös sind, während sie bei den unbehandelten Kontrolltieren stets imstande waren, die Lues weiter zu übertragen, also lebende Syphiliserreger enthalten mußten.

Was nun die in jüngster Zeit entdeckten neuen Substanzen mit innerer Desinfektionswirkung betrifft, so verdanken wir sie zum größten Teil den außerordentlich umfangreichen und mühsamen chemotherapeutischen Studien EHRLICHS. Diese Stoffe, die vor allem gewissen Trypanosomen gegenüber wirksam sind, gehören ihrer chemischen Natur nach sehr verschiedenen Kategorien an. Einer der aktivsten, das sogenannte Trypanrot, entstammt der Benzopurpurinreihe; ein anderer, das Parafuchsin, gehört, wie das Fuchsin, in die Gruppe der Triphenylmethanfarbstoffe; eine dritte Gruppe endlich wird durch eine Reihe von Arsenpräparaten dargestellt, als deren wichtigste Vertreter das Atoxyl (das Natronsalz der Paramidophenylarsinsäure), das Arsenophenylglyzin und das in jüngster Zeit zu so großer Bedeutung gelangte Dichlorhydrat-dioxydiamidoarsenobenzol (Präparat No. 606 von EHRLICH und HATA) zu nennen sind.

Trypanrot, Parafuchsin, Atoxyl.

Injizierte EHRLICH einer Reihe von Mäusen, die mit den hochvirulenten Trypanosomen des „Mal de Caderas" infiziert worden waren, zu einer Zeit, wo sich im Blute bereits einzelne Parasiten zeigten, Trypanrot, so fand er das Blut am nächsten Tage steril. In der großen Mehrzahl der Fälle war durch diesen einen Akt eine definitive Heilung der Tiere eingetreten, indem sie bei dauernder, sich über ein halbes Jahr erstreckender Beobachtung vollkommen gesund blieben. Somit war also der tierische Organismus mit einem Schlage von den bereits in beträchtlicher Menge vorhandenen Parasiten befreit worden, also eine vollkommene „Sterilisation" desselben erzielt worden. Ähnliche günstige Erfolge hat dann EHRLICH durch Verfütterung von Parafuchsin gegenüber den Naganatrypanosomen erzielt.

Was ferner das Atoxyl betrifft, so ist heute wohl allgemein bekannt, daß es ein außerordentlich wirksames Heilmittel der Schlafkrankheit des Menschen darstellt, das „auch bei schweren Fällen eine ganz wunderbare Besserung des Befindens" hervorzurufen vermag. Das Fieber schwindet, der Kräftezustand hebt sich, und — was für uns hier das Wichtigste ist, — die Parasiten verschwinden aus dem Blut, aus den Lymphdrüsen, weniger leicht aus der Zerebrospinalflüssigkeit, und es gelingt tatsächlich durch eine konsequente Atoxylmedikation, in einem Teil der Fälle eine definitive Heilwirkung zu erzielen. Auch im Tierversuch bewährte sich demgemäß das Atoxyl ausgezeichnet; weit überlegen war ihm jedoch noch das Arsenphenylglyzin, das fast bei jeder Tierart und bei jeder Art von Trypanosomeninfektion sich als geradezu ideales Heilmittel erwies.

Arsenophenylglyzin.

Von unvergleichlich größerer Bedeutung ist jedoch noch die Tatsache, daß die Arsenpräparate, das Atoxyl, das Arsazetin, ganz besonders aber das neue Präparat No. 606 von EHRLICH und HATA auch in der Therapie der Syphilis eine immer größere Rolle zu spielen beginnen. Es konnten nämlich nicht nur im Tierversuche, beim Kaninchen, Schankergeschwüre durch einmalige intramuskuläre oder intravenöse Injektion dieses Präparats innerhalb weniger Tage zur Rückbildung gebracht werden, es ließ sich vielmehr auch in bereits nach Tausenden zählenden Fällen frischer menschlicher Syphilis und metasyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems ein ganz über-

Präparat No. 606 von Ehrlich und Hata.

raschend prompter Rückgang, selbst der hartnäckigsten und allen anderen Behandlungsweisen trotzenden Krankheitserscheinungen erzielen, sodaß wir also zweifellos vor einer fundamentalen Umwälzung in der Syphilistherapie stehen. Erwähnt sei nur noch, daß das „Präparat No. 606“ auch die Rekurrensspirillen rasch aus dem Blute infizierter Tiere zum Verschwinden bringt, und daß z. B. von 52 mit demselben behandelten Rekurrenskranken nur 4 leichte Rezidive bekamen, die übrigen aber durch die einmalige Einspritzung endgültig von ihrer Krankheit befreit waren.

Wie man sieht, haben also die modernen Studien über innere Desinfektion bereits eine Reihe außerordentlich wertvoller Bereicherungen unserer Therapie geliefert und es ist daher wohl mit Zuversicht zu erwarten, daß die allernächste Zukunft uns die Realisierung eines Ideales bringen wird, das Ehrlich bei seinen Bemühungen schon seit langer Zeit vorschwebte, nämlich der Therapia sterilisans magna, bei der durch eine einmalige Injektion eine vollkommene Heilung der Infektionskrankheiten erzielt werden kann.

Therapia sterilisans magna.

Beziehen sich die bisher erreichten Fortschritte nun auch — wie bereits erwähnt — lediglich auf Protozoenerkrankungen, so ist doch damit die Hoffnung gegeben, daß sich durch beharrliche Fortführung der chemotherapeutischen Untersuchungen Stoffe finden lassen werden, welche auch auf die bakteriellen Parasiten einwirken; und ein vielversprechender Anfang scheint in der Tat in dieser Richtung bereits gemacht zu sein, indem ja die günstigen Erfolge, die man bei der Behandlung septischer Erkrankungen mit Argentum colloidale zu verzeichnen hatte, wenigstens zum Teil durch innere Desinfektionswirkung zu erklären sein dürften, zum Teil aber auf Entgiftungsvorgänge und vor allem auf gesteigerte phagozytäre Prozesse bezogen werden. Übrigens nehmen Uhlenhuth und Gross auch für das Atoxyl keine direkte parasitentötende Wirkung an, sondern nur eine Wachstumshemmung der Parasiten, eine Beschleunigung der Produktion von Schutzstoffen und eine Beförderung der Phagozytose. Nach Ehrlich wird jedoch das Atoxyl, das im Reagenzglas überhaupt keine abtötende Wirkung auf Trypanosomen ausübt, im Körper durch energische Reduktionsvorgänge in zwei Produkte umgewandelt, deren eines, das p-Aminophenylarsenoxyd Trypanosomen noch in Lösungen von 1 : 1000000 abzutöten vermag; das ihm nahestehende p-Oxyphenylarsenoxyd ist sogar noch wirksamer und besitzt noch in Verdünnungen von 1 : 10000000 trypanozide Eigenschaften.

Mit der erfolgreichen Vernichtung der pathogenen Keime ist nun aber, wie wir bereits früher einmal ausgeführt haben, der glückliche Ausgang der Erkrankung, insbesondere bei schwereren toxischen Prozessen, durchaus noch nicht gewährleistet, da ja die zur Resorption gelangten primären oder erst durch Bakteriolyse entstandenen sekundären Giftstoffe für sich allein hinreichen können, um den Exitus letalis herbeizuführen.

Beseitigung der Gifte der Mikroorganismen.

Es muß sich somit an die Vernichtung der lebenden Krankheitserreger auch die Ausscheidung, Zerstörung oder Neutralisation ihrer Giftstoffe anschließen, sei es, daß die letzteren sich noch im Kreislaufe befinden oder bereits mit den entsprechenden Zellrezeptoren in Verbindung getreten sind.

Solange nun die von den giftempfindlichen Zellen verankerten Toxinmengen ein gewisses Maß nicht überschreiten und sich daher auch

die durch sie hervorgerufenen Funktionsstörungen innerhalb gewisser Grenzen halten, werden die natürlichen reaktiven Kräfte dieser Zellen hinreichen, um die gebundenen schädlichen Substanzen zu eliminieren und die etwa entstandenen Defekte auszugleichen. Wie wir uns hierbei diese regenerativen Zellvorgänge zu denken haben, darüber sind wir wohl gegenwärtig kaum imstande, mehr als rein hypothetische Betrachtungen anzustellen, weshalb wir füglich an dieser Stelle von einer näheren Erörterung derselben absehen wollen, zumal ja eine solche weit eher in den Rahmen eines Werkes über allgemeine Biologie oder Pathologie passen würde, als in eine Vorlesung über Infektion und Immunität.

Sind dagegen die von den giftempfindlichen Geweben gebundenen Toxinmengen sehr beträchtliche, dann wird es den normalen reparatorischen Kräften nicht mehr gelingen, diese Giftstoffe unschädlich zu machen und die Heilung anzubahnen, und es wird zu schweren irreparablen Funktionsstörungen, ja zum Zellentode kommen müssen, wenn nicht andere Hilfskräfte in Aktion treten, und zwar in Form von zirkulierendem Antitoxin.

Wirkung zirkulierenden Antitoxins.

Ob dieses letztere dabei aus den unempfindlichen, aber toxinverankernden Zellterritorien desselben Organismus stammt oder aber in einem fremden Tierleibe produziert wurde, ist dabei zunächst für das Zustandekommen der Heilwirkung vollkommen gleichgültig. Hingegen leuchtet nach alledem, was wir in früheren Vorlesungen über die Wirkungsweise des Antitoxins gehört haben, ein, daß es nur dann imstande sein kann, einen Heileffekt zu erzielen, wenn es vermag, den giftbindenden, empfindlichen Geweben das verankerte Toxin wieder zu entreißen, wenn mit anderen Worten die Affinität des Toxins zu dem Antitoxin eine stärkere ist als zu den betreffenden Zellrezeptoren.

Ob diese Bedingung tatsächlich unter natürlichen Verhältnissen realisiert erscheint, darüber konnte natürlich nur das Experiment bezw. die klinische Erfahrung Aufschluß geben. Daß jedoch unter Umständen auch das gerade Gegenteil davon eintreten kann, das scheinen jene Beobachtungen von Knorr und anderen Forschern zu lehren, nach denen im Blut von tetanusinfizierten Kaninchen reichliche Antitoxinmengen nachweisbar sein können, obwohl sich die Extremitäten dieser Tiere wochenlang in tetanischer Kontraktion befinden. Gibt man zu, daß das im Blute zirkulierende Antitoxin überhaupt an die Nervenzellen herantreten kann — eine Voraussetzung, deren Richtigkeit allerdings durch Meyer und Ransom bestritten wurde — so ist diese Beobachtung nur unter der Annahme verständlich, daß in solchen Fällen die Avidität der Gewebsrezeptoren zu dem Starrkrampfgift eine abnorm gesteigerte ist und jedenfalls größer sein muß, als dessen Affinität zu dem Antitoxin.

Neutralisierung des bereits von den Zellen gebundenen Toxins.

Es erhebt sich somit die außerordentlich wichtige Frage, ob es überhaupt möglich ist, daß ein von giftempfindlichen Zellen bereits verankertes Toxin noch nachträglich durch die Einwirkung des Antitoxins unschädlich gemacht werden kann oder nicht?

Wir verdanken Dönitz eine Reihe von interessanten Versuchen, die der Beantwortung dieser Frage gewidmet sind. Dönitz spritzte zu diesem Zwecke einer Anzahl von Kaninchen entsprechende Mengen von Tetanusgift in die Ohrvene ein und suchte festzustellen, wie lange

Zeit nach dieser Injektion es noch möglich sei, die Tiere durch Einverleibung von Antitoxin vor dem Tode zu erretten. Das Ergebnis dieser Versuche war ein außerordentlich lehrreiches.

Versuche mit Tetanustoxin.

War bei gleichzeitiger Applikation der beiden antagonistischen Substanzen, des Toxins und des Antitoxins, $^1/_{1200}$ ccm eines bestimmten Tetanusimmunserums erforderlich, um das Tier am Leben zu erhalten, so wurden

nach	4 Minuten	dauernder	Einwirkung	des	Giftes	bereits		$^1/_{1000}$ ccm
„	8	„	„	„	„	„	„	$^1/_{200}$—$^1/_{100}$ ccm
„	30	„	„	„	„	„	„	$^1/_{50}$ ccm

desselben Serums gebraucht, also nach einer halben Stunde etwa 24 mal so viel Antitoxin als zu Anfang des Versuches.

Da sich nun zeigen ließ, daß unter den obwaltenden Versuchsbedingungen bereits 4—8 Minuten nach der Einverleibung des Giftes mindestens die einfach tödliche Toxindosis an die empfindlichen Organe gebunden worden war, so läßt diese Beobachtung nur die eine Deutung zu: nämlich daß in der Tat das bereits verankerte Toxin durch das nachträglich in die Blutbahn eingeführte Antitoxin aus seiner Verbindung mit den Geweben losgelöst und neutralisiert werden kann und daß somit das letztere ein echtes Heilmittel darstellt, das sich selbst dann noch als wirksam erweist, wenn das Toxin bereits Verbindungen eingegangen ist, die sonst unfehlbar zum Tode führen würden.

Daß jedoch die Antitoxinmengen, die zur Heilung erforderlich sind, um so größer werden, je längere Zeit nach der Einverleibung des Giftes verstrichen ist, das erklärt Dönitz in sehr plausibler Weise durch die Annahme, daß die Verbindung des Toxins mit den Geweben in der allerersten Zeit nur eine lockere ist, später aber immer fester und fester wird und also mit zunehmender Avidität erfolgt, so daß ein immer größerer Antitoxinüberschuß gebraucht wird, um, dem Gesetz der Massenwirkung entsprechend, diese Verbindung zu sprengen und das Toxin in Freiheit zu setzen.

Diese heilende Wirkung des Antitoxins tritt sogar dann noch zu tage, wenn bereits die ersten Symptome des Tetanus sich eingestellt haben, und Dönitz konnte Meerschweinchen und Mäuse in diesem Stadium noch durch intraperitoneale Seruminjektionen am Leben erhalten, während alle Kontrolltiere ausnahmslos zugrunde gingen.

Versuche mit Diphtherietoxin.

Allerdings liegen die Verhältnisse nicht bei allen Toxinen in dieser Beziehung so günstig. Dönitz hat nämlich seine Heilversuche auch auf das Diphtherietoxin ausgedehnt und hat gefunden, daß auch hier eine außerordentlich rasche Bindung des Giftes an die Gewebe stattfindet, daß sie aber von einem gewissen Zeitpunkte ab auch durch ganz enorme Antitoxinmengen nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Während es z. B. bei einer schwachen Intoxikation mit der 1$^1/_2$fach tödlichen Dosis gelang, die Tiere noch nach 6—8 Stunden zu retten, war hingegen bei einer 7fachen Giftmenge bereits nach 1—1$^1/_2$ Stunden, bei einer 15fachen Dosis nach 30 Minuten und bei einer 60fachen schon nach 7 Minuten jener Zeitpunkt erreicht, wo die Giftwirkung so fest geworden war, daß sie auch durch große Serummengen nicht mehr gesprengt werden konnte und die Versuchstiere nicht mehr am Leben zu erhalten waren. Daß unter diesen Umständen die Resorptionsverhältnisse des ein-

geführten Heilserums eine hervorragende Rolle spielen müssen und daß je nach der Art seiner Einverleibung der Heileffekt sich ganz verschieden gestalten wird, ist nach dem gesagten wohl einleuchtend und a priori zu erwarten. Trotzdem dürfte man durch die wichtigen Versuchsergebnisse von Berghaus einigermaßen überrascht werden, welche geeignet sind, die Bedeutung der Applikationsweise des Serums in ganz besonders helles Licht zu stellen. Während nämlich eine Stunde nach der Injektion einer bestimmten Menge von Diphtherietoxin

bei subkutaner Injektion 40,0 I. E.

zur Heilung bezw. Rettung des Tieres erforderlich waren, wurden bei

intraperitonealer Injektion nur 7,0 I. E.
bei intrakardialer nur 0,08 I. E.

benötigt, so daß also die Heilwirkung eines Serums bei direkter Einverleibung in die Blutbahn 500mal größer war als bei der subkutanen Injektion. Welche große praktische Bedeutung dieser Tatsache innewohnt, braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden.

Verschiedenes Verhalten von Diphtherie- und Tetanustoxin.

Merkwürdigerweise ist somit nach dem vorigen das Verhalten der beiden in Rede stehenden Antitoxine im Tierversuche genau das entgegengesetzte wie in der ärztlichen Praxis. Denn obwohl, wie wir gesehen haben, das Diphtherieheilserum im Laboratoriumsexperiment hinter dem Tetanusserum erheblich an Heilkraft zurücksteht, hat sich dasselbe gerade am Krankenbett in der Hand der meisten Ärzte ganz außerordentlich gut bewährt, während das Tetanusantitoxin nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Serotherapeuten an Wirksamkeit noch viel zu wünschen übrig läßt.

Abgesehen davon, daß die Aviditäts- und Bindungsverhältnisse der beiden Toxine im Tierkörper denn doch andere sein können als im menschlichen Organismns, wird man die Ursache dieses Widerspruches mit Dönitz wohl darin sehen dürfen, daß zu einer Zeit, wo die ersten Krankheitserscheinungen der Diphtherie sich bemerkbar machen und die lokalen Entzündungsherde auftreten, noch relativ wenig Toxin von den Organen gebunden ist und das neu hinzutretende Gift sofort von dem eingespritzten Antitoxin mit Beschlag belegt wird, während beim Tetanus, wo rein lokale Symptome fehlen, die Diagnose häufig erst dann gestellt werden kann, wenn die empfindlichen Zellen bereits eine Zeitlang unter dem Einfluß der tödlichen Giftdosis gestanden haben und eine Serumtherapie bereits zu spät kommt.

Meyer und Ransom erklären allerdings die wenig günstigen Resultate, welche die Antitoxinbehandlung des Tetanus in der Praxis zu verzeichnen hat, auf ganz andere Weise. Da nämlich nach der Anschauung dieser beiden Forscher das Tetanustoxin weder auf dem Blutwege noch auf dem Lymphwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems heranzutreten vermag, sondern einzig und allein auf die Bahn der motorischen Nerven angewiesen erscheint, auf der ihm jedoch das Antitoxin nicht zu folgen vermag, so ist klar, daß eine subkutane oder intravenöse Einspritzung des Antitoxins zu einer Zeit, wo bereits tetanische Symptome aufgetreten sind, wo also das Gift bereits bis zu den Nervenzentren vorgedrungen ist, keinen kurativen Effekt mehr entfalten kann, sondern im allergünstigsten Falle nur verhindern kann, daß von der Infektionsstelle her fortwährend neues Toxin durch die Nervenendplatten aufgesogen wird. Bei jenen Laboratoriumsexperi-

menten hingegen, bei denen, wie bei den Versuchen von Dönitz, Gift und Gegengift intravenös appliziert werden, sind begreiflicherweise die Heilungsbedingungen von diesem Gesichtspunkte aus bei weitem günstigere, da ja auf dem langen Wege von den Blut- und Lymphgefäßen bis zu den Nervenendigungen noch eine Neutralisation des Toxins stattfinden kann und eventuell bereits von ihnen aufgenommenes Gift durch das nachträglich hinzutretende Antitoxin unschädlich gemacht wird. In diesem Falle gelangt dann nur ein minimaler Bruchteil des eingespritzten Giftes auf dem Wege der Achsenzylinder bis ins Zentralorgan, und die Nervenzellen bleiben daher von der tetanischen Erkrankung bewahrt. Hingegen müßte nach der Auffassung von Meyer und Ransom eine rechtzeitig vorgenommene Antitoxininjektion in die großen Nervenstämme der infizierten Extremität auch bei dem natürlichen Tetanus des Menschen von Erfolg begleitet sein, weil hierdurch die zentralwärts gerichtete Wanderung des Toxins unterbrochen und der Nerv gewissermaßen für dasselbe gesperrt würde.

Ob diese Annahme richtig ist und ob die intraneurale Antitoxineinspritzung berufen erscheint, sich neben den anderen bisher üblichen serotherapeutischen Prozeduren eine Stelle zu erobern, wird die Zukunft lehren müssen.

„Heilungsversuche" im Reagenzglas.

Madsen hat nun den Versuch gemacht, die komplizierten und schwer zu beherrschenden Bedingungen des Tierexperimentes durch die weit einfacheren Verhältnisse des Reagenzglasversuches zu ersetzen und so das Problem der Heilung in seiner primitivsten Form, d. h. an isolierten lebenden Zellen, zu studieren. Aus verschiedenen Gründen, die uns von unseren Besprechungen der hämolytischen Phänomene her geläufig sind, eignen sich zu derartigen Zwecken am allerbesten die roten Blutkörperchen, und an diesen hat denn auch Madsen seine interessanten und wichtigen Experimente angestellt. Das Gift, dessen schädigende Wirkung durch Zusatz von Antitoxin paralysiert werden sollte, war das Tetanolysin, die hämolytische Komponente des Tetanustoxins; die Vergiftungserscheinungen bestanden demgemäß in dem Austritt des Hämoglobins aus den durch das Toxin geschädigten Erythrozyten, also in dem Auftreten der Hämolyse.

Der Vorteil, den diese Versuchsanordnung darbietet, liegt auf der Hand. Er besteht darin, daß man in jedem beliebigen Momente der Giftwirkung imstande ist,

1. mit Sicherheit zu bestimmen, ob und in welcher Stärke Vergiftungserscheinungen aufgetreten sind und
2. genau anzugeben, wieviel Gift in dieser Zeit an die roten Blutkörperchen gebunden ist,

daß man also in der Lage ist, zu analysieren, worin eigentlich im gegebenen Augenblick die Wirkung des Antitoxinzusatzes besteht.

Anordnung der Heilversuche im Reagenzglas.

Die Ausführung dieser Versuche gestaltete sich nun folgendermaßen: zunächst wurde diejenige Giftmenge ermittelt, welche bei einer Temperatur von 13° imstande war, in 10 ccm einer 5%igen Kaninchenblutaufschwemmung starke Hämolyse hervorzurufen. Der Grad der Schädigung, welchen die roten Blutkörperchen hierbei erlitten, wurde auf kolorimetrischem Wege festgestellt, indem durch Auflösung verschieden abgestufter Blutmengen in einem Gemisch von Glyzerin und Wasser eine Farbenskala hergestellt wurde, mit der dann die Farben-

nuance der betreffenden Probe verglichen werden konnte. Entsprach diese Farbennuance dann etwa einer Lösung von 1 Teil Blut und 120 Teilen Flüssigkeit, so wurde sie durch den Bruch $^1/_{120}$ charakterisiert, und in analoger Weise sind die übrigen Zahlenangaben in der folgenden Tabelle zu interpretieren. Da die angewendete Blutaufschwemmung stets 5%ig war, so entsprach somit ihre vollkommene Lösung einer Farbennuance von $^1/_{20}$, die Lösung des dritten oder sechsten Teiles aller Blutkörperchen den Nuancen $^1/_{60}$ bezw. $^1/_{120}$.

Die zu diesen Versuchen dienende, stark hämolytisch wirkende Giftmenge war nun derart gewählt, daß die resultierende Farbennuance etwa $^1/_{60}$ betrug, daß also ungefähr der dritte Teil der Erythrozyten hierbei der Auflösung verfiel.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde diejenige Antitoxinmenge bestimmt, welche imstande war, die genannte Giftmenge bei *gleichzeitigem Zusatz* vollkommen zu neutralisieren, so daß überhaupt keine Hämolyse auftrat und die Suspensionsflüssigkeit der roten Blutkörperchen vollkommen farblos blieb. Daneben wurde auch jene Antitoxindosis ermittelt, bei der die Giftwirkung nur zur Hälfte neutralisiert war, also eine Farbennuance von $^1/_{120}$ entstand, und endlich die vollkommen unwirksame Dosis mit der Nuance $^1/_{60}$.

Die dritte Serie von Experimenten schließlich war den eigentlichen Heilversuchen gewidmet. Zu diesem Zwecke wurde eine große Zahl von Röhrchen mit Blut und der betreffenden, früher definierten Giftmenge beschickt, denen dann nach 5, 10, 15, 30, 60 und 120 Minuten abgestufte Antitoxinmengen zugesetzt wurden. Zur Ergänzung dieser Versuche wurde natürlich festgestellt, welche Menge von Blutkörperchen bereits vor Zusatz des Antitoxins in Lösung geraten war und welche Giftmenge die roten Blutkörperchen in diesem Augenblicke verankert hatten.

Das Ergebnis einer solchen Versuchsreihe findet sich in der nachfolgenden Tabelle (S. 366) zusammengestellt. Aus ihr geht zunächst hervor, daß es noch nach 15 Minuten lang andauernder Einwirkung des Toxins, also zu einer Zeit, wo noch keine Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist, gelingt, durch Antitoxinzusatz jede *Giftwirkung zu verhindern*. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, als zu dieser Zeit bereits beträchtliche Mengen Tetanolysin von den Erythrozyten gebunden sind. Aber auch später, wenn die Lösung der Blutkörperchen bereits begonnen hat, kann *das weitere Fortschreiten des Vergiftungsprozesses noch durch Antitoxinzusatz kupiert werden*, so daß die definitive Farbennuance dieser Proben nicht stärker ist, als bei den sofort untersuchten Kontrollproben.

Es kann somit zweifellos das bereits verankerte Gift durch nachträglich zugesetztes Antitoxin unschädlich gemacht werden, also ein vergiftetes Blutkörperchen der Heilung zugeführt werden. Allerdings werden — und dies geht ebenfalls aus der nachstehenden Tabelle mit großer Deutlichkeit hervor — hierzu immer größere Antitoxinmengen nötig, je länger das Toxin Gelegenheit hatte, auf die Erythrozyten einzuwirken, je später mit anderen Worten der Heilungsversuch vorgenommen wird. So war, um die Lösung nur bis zur Farbennuance $^1/_{120}$ gedeihen zu lassen,

sofort	0,1 ccm	$^1/_{100}$ %iges	Antitoxin
nach 5 Minuten	0,2 „	„	„
„ 15 „	0,3 „	„	„
„ 30 „	0,5 „	„	„

erforderlich, also nach 30 Minuten etwa das Fünffache jener Antitoxinmenge, die zur sofortigen Neutralisierung des toxischen Effekts notwendig gewesen wäre. Wie man sieht, haben also diese Heilungsversuche im Reagenzglas in allen Einzelheiten genau zu dem gleichen Ergebnisse geführt, wie die Tierversuche, welche Dönitz mit dem Tetanospasmin angestellt hatte.

Eine sehr wertvolle Bestätigung und Erweiterung dieser Experimente Madsens haben wir Kraus und Lipschütz zu verdanken. Diese

Zugesetzte Antitoxinlösung		Das Antitoxin wurde nach dem Giftzusatze hinzugefügt					
Konzentration	Menge	unmittelbar vor	5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
1/10 %	2,0				schwach rotgelb	1/200 (wie die Kontrolle)	1/70 (wie die Kontrolle)
	1,7						
	1,3						
	1,0			0	(wie die Kontrolle)		
	0,8						
	0,7	0	0				
	0,6						
	0,5			schwach rotgelb			
	0,4						
	0,35						
	0,3						
	0,25		schwach rotgelb				
	0,2	schwach rotgelb					
	0,17						
	0,13						
1/100 %	1,0						
	0,8						
	0,7						
	0,6						
	0,5				1/120		
	0,4						
	0,3			1/120			
	0,2		1/120				
	0,1						
1/1000 %	1,0	1/120					

beiden Forscher bezogen nämlich noch zwei andere Bakteriengifte in den Kreis ihrer Betrachtungen ein, und zwar das Hämolysin des Staphyloccocus aureus und eines choleraähnlichen Vibrio, und haben dabei gefunden, daß sich auch in vitro ähnliche Differenzen in der Heilwirkung der verschiedenen Antitoxine beobachten lassen, wie sie Dönitz bei seinen Tierexperimenten zwischen dem Tetanus- und Diphtherieheilserum angetroffen hatte. So war, um nur ein Beispiel zu zitieren, bei den Versuchen mit Staphylolysin nach 5 Minuten langer Einwirkung des Giftes auf die roten Blutkörperchen die zehnfach neutralisierende Antitoxindosis eben ausreichend, um die Hämolyse vollkommen zu verhindern, während die mit Vibriolysin vergifteten Erythrozyten selbst durch das Tausendfache dieser Antitoxinmenge nicht mehr gerettet werden konnten.

Bindungszeit der eben lösenden Giftdosis.

Kraus und Lipschütz sind nun den Ursachen dieser großen Unterschiede experimentell näher getreten und konnten hierbei folgendes ermitteln. Bestimmt man die Zeit, welche bei den verschiedenen Giften erforderlich ist, um die eben lösende Dosis an die roten Blutkörperchen

zu ketten, so findet man recht bedeutende Differenzen. Während z. B. bei dem Vibriolysin die lösende Dosis bereits nach 5 Minuten vollkommen gebunden ist, findet sich beim Tetanolysin noch nach 30 Minuten ein Teil der letalen Giftdosis in freiem Zustand vor.

Es ist einleuchtend, daß diese Unterschiede von größter Bedeutung für den Heileffekt des nachträglich hinzugesetzten Antitoxins sein müssen. Denn wenn von zwei verschiedenen Toxinen das eine ceteris paribus rascher durch die Erythrozyten gebunden wird als das andere, so hat ersteres natürlich längere Zeit hindurch Gelegenheit, auf die Zellen einzuwirken, und es wird daher in einem gegebenen Moment die Vergiftung hier bereits viel weiter vorgeschritten sein als bei dem anderen Gifte, das langsamer mit den Blutkörperchen in Verbindung tritt. Demgemäß ist dann auch der Zeitraum, der zwischen der Bindung des Giftes und dem Zusatz des Antitoxins verstreicht, im ersteren Falle ein bei weitem längerer als im zweiten, und schon dadurch erklärt sich, wie man sieht, wenigstens zum Teil, weshalb die Heilwirkung des Antitoxins je nach der Art des Giftes eine so verschiedene ist.

Festigkeit der Bindung des Giftes an die Rezeptoren.

Dazu kommt jedoch noch ein anderer, vielleicht noch wichtigerer Umstand. Ohne Zweifel ist nämlich die größere Geschwindigkeit, mit der das Toxin durch die Zellen verankert wird, nur ein Zeichen seiner stärkeren Affinität zu den giftempfindlichen Elementen und gibt somit einen gewissen Maßstab für die Festigkeit der hierbei entstehenden Verbindung zwischen dem Toxin und den betreffenden Rezeptoren ab. Wenn dem aber so ist, dann erscheint es nur selbstverständlich, daß zur Sprengung dieser festeren Verbindung, also zur Heilung der vergifteten Erythrozyten, hier auch ein bei weitem größerer Antitoxinüberschuß erforderlich ist, als bei einem Gifte von geringerer Avidität und Bindungsgeschwindigkeit. Wie man sieht, erfahren also die Beobachtungen von Dönitz, Kraus und Lipschütz durch diese eingehende Berücksichtigung der Aviditätsverhältnisse eine sehr einfache und plausible Erklärung.

Affinität zwischen Toxin und Antitoxin.

Aber auch die Affinität des Antitoxins zu dem Toxin ist begreiflicherweise von größter Bedeutung für den Heilungsvorgang, der ja durch eine nachträgliche Neutralisation des bereits gebundenen Giftes eingeleitet werden soll. Besonders interessant sind in dieser Beziehung die bereits bei anderer Gelegenheit besprochenen Beobachtungen von Kraus, nach denen zwischen den normalen und immunisatorisch erzeugten Antitoxinen des Vibrio Naskin und der El-Tor-Vibrionen sehr bedeutende Affinitätsunterschiede bestehen. Mischt man nämlich normales Pferdeserum in entsprechender Menge mit dem akut wirkenden El-Tor-Toxin und läßt die Mischung etwa 1/2 Stunde bei 37° stehen, so erweist sich dieselbe als ungiftig. Injiziert man das Gemisch jedoch sofort, ohne es erst längere Zeit stehen zu lassen, so gehen die Tiere ebenso akut zugrunde, als ob sie nur Gift allein erhalten hätten. Dagegen ist das Immunserum imstande, das Toxin schon nach ganz kurzem Kontakt in vitro zu neutralisieren, obwohl sein Bindungswert, d. h. die in ihm enthaltene Antitoxinmenge, nicht höher zu sein braucht, wie beim Normalserum. Schon diese Tatsache weist sehr deutlich auf die wichtige Rolle hin, welche die Avidität des Antitoxins bei den Entgiftungsvorgängen zu spielen hat. Injiziert man nun aber den Versuchstieren Toxin und Antitoxin nicht miteinander gemischt, sondern

getrennt und an verschiedenen Körperstellen, so kann man eine weitere interessante Beobachtung machen. Während nämlich das Antitoxin des normalen Serums und jener Immunsera, die nur durch kurzdauernde Vorbehandlung der Tiere gewonnen wurden, selbst in großen Dosen vollkommen versagt, vermag das aus einer späteren Immunisierungsperiode stammende Antitoxin auch bei getrennter Applikationsweise ebenso kurativ zu wirken, wie bei kurzdauerndem Kontakt in vitro. Ähnliche Beobachtungen haben KRAUS und DOERR dann auch bei dem Dysenterieantitoxin machen können und haben daraus die wichtige Folgerung abgeleitet, daß zwischen Antitoxinmenge und Heilwert eines antitoxischen Serums keine unmittelbare Beziehung zu bestehen braucht. Daraus ergibt sich aber mit Notwendigkeit die weitere von KRAUS aufgestellte Forderung, bei der Wertbemessung eines Serums nicht nur, wie bisher, lediglich seine Antitoxingehalt zu berücksichtigen, sondern auch die Avidität der Antitoxine zur Beurteilung seiner Leistungsfähigkeit mit heranzuziehen. Ob diese Forderung verallgemeinert werden darf, werden weitere experimentelle und klinische Beobachtungen lehren müssen. Für das Diphtherieheilserum scheint dieselbe jedoch nach den sorgfältigen Untersuchungen von BERGHAUS keine Berechtigung zu besitzen.

Antitoxingehalt und Heilwert der Immunsera.

Toxizität der verschiedenen Gifte.

Aber auch hiermit sind noch nicht alle bei der Heilwirkung in Betracht kommende Faktoren erschöpft. KRAUS und LIPSCHÜTZ weisen nämlich darauf hin, daß die Erfolge bei den Versuchen mit Staphylolysin, von welchem schon innerhalb weniger Minuten große Mengen an die roten Blutkörperchen gebunden werden, trotzdem relativ günstigere sind als bei dem langsamer absorbierten Tetanolysin und schließen daraus ohne Zweifel mit vollem Recht, daß neben der Raschheit der Bindung auch die Art des betreffenden Giftes und seine Toxizität entscheidend für den zu erzielenden Heileffekt mit ins Gewicht fallen.

Was schließlich den Mechanismus dieser Heilwirkungen betrifft, so besteht er nach der Anschauung von KRAUS und AMIRADŽIBI darin, daß unter dem Einflusse des in der Gewebsflüssigkeit enthaltenen Antitoxins Toxin aus den vergifteten Zellen austrete und daß sich der eigentliche Neutralisierungsvorgang also außerhalb der Zellen abspiele. Dabei soll der bereits bei einer anderen Gelegenheit erwähnten Diffusionsbeschleunigung, die das Toxin bei Gegenwart von Antitoxin erfährt, eine ausschlaggebende Bedeutung zukommen.

Fassen wir die wesentlichsten Punkte unserer bisherigen Erörterungen über die Heilwirkung der Antitoxine nochmals kurz zusammen, so können wir also sagen, daß die Chancen für eine vollkommene Wiederherstellung der vergifteten Zellen um so ungünstiger sein werden: 1. je längere Zeit seit der Bindung des Toxins durch ihre Rezeptoren verstrichen ist, 2. je größer die verankerten Giftmengen sind, 3. je größer die Avidität des Giftes zu den empfindlichen Elementen, je fester also die resultierende Verbindung ist, 4. je geringer andererseits die Avidität des Antitoxins zu dem Gifte ist, das es den geschädigten Zellen entreißen soll, und endlich 5. je rascher sich die Vergiftungserscheinungen nach der Verankerung des Toxins

einstellen, mit anderen Worten, je kürzer die Inkubationsdauer des gebundenen Giftes, je höher seine Toxizität ist.

Für die praktischen serotherapeutischen Bestrebungen ergibt sich hieraus mit Notwendigkeit die Forderung, nicht nur möglichst große Antitoxinmengen hoher Avidität in den erkrankten Organismus einzuführen, sondern auch die Serumbehandlung möglichst frühzeitig einzuleiten, beides Postulate, welche sich zu allererst der Beobachtung am Krankenbette aufgedrängt hatten, und erst hinterdrein, wie wir gesehen haben, auch ihre theoretische Begründung und Rechtfertigung erfahren haben. —

Wir haben in der vorhergehenden Vorlesung ausgeführt, daß es für den Heileffekt der bakteriziden Immunsera durchaus nicht gleichgültig ist, welcher Tierspezies sie entstammen, da ihre Wirkung wesentlich davon abhängt, ob die bakteriolytischen Ambozeptoren in dem menschlichen Organismus auch die geeigneten Komplemente vorfinden, um ihre bakterienfeindlichen Eigenschaften entfalten zu können. Passen diese Komplemente nicht zu der komplementophilen Gruppe des betreffenden Immunkörpers, was leicht der Fall sein kann, wenn die beiden hierbei in Betracht kommenden Tierspezies zu weit in der zoologischen Verwandtschaftsreihe voneinander abstehen, dann muß natürlich auch jede Heil- oder Schutzwirkung des einverleibten Serums ausbleiben.

Verwendung antitoxischer Sera verschiedener Herkunft.

Dagegen haben wir, was die antitoxischen Immunsera anbetrifft, bis jetzt stillschweigend vorausgesetzt, daß ihre Provenienz ohne Bedeutung für den Eintritt des Heileffekts sein dürfte und nur ihr Antitoxingehalt bezw. ihre Avidität hierbei in Betracht käme.

Dennoch wäre diese Voraussetzung eine irrige. Ganz abgesehen davon, daß die Antikörper verschiedener Herkunft sich in dem artfremden menschlichen Organismus sehr verschieden lange zu halten vermögen, also sehr verschieden lange Zeit zu ihrer Zerstörung oder Ausscheidung bedürfen, ist auch zu bedenken, daß die Affinität der von verschiedenen Tierspezies herstammenden Antitoxine zu dem Toxin nicht überall die gleiche sein dürfte. Je höheren Wert aber diese Avidität eines bestimmten Antitoxins besitzt, desto geeigneter wird es natürlich unter sonst gleichen Umständen sein müssen, bereits verankertes Toxin wieder frei zu machen und zu neutralisieren, desto größer wird also auch seine Heilwirkung sein.

Auf einen weiteren, vielleicht noch wichtigeren Unterschied zwischen den antitoxischen Serumarten verschiedener Provenienz hat vor einiger Zeit Wechsberg hingewiesen, und es möge daher gestattet sein, in Kürze darzulegen, worin derselbe besteht und von welcher Bedeutung er für die serotherapeutischen Bestrebungen sein dürfte. Zu diesem Zwecke ist jedoch erforderlich, ein wenig weiter auszuholen.

Partialtoxine.

Aus unseren früheren Auseinandersetzungen dürfte klar geworden sein, daß wir in den Toxinen ebensowenig einheitliche Substanzen zu sehen haben wie etwa in den verschiedenen wirksamen Substanzen der normalen und der Immunsera, den Hämolysinen, Bakteriolysinen, Agglutininen usw. Wir werden also wohl annehmen dürfen, daß in den Bakterienkulturen eine ganze Reihe von differenten Partialtoxinen vorhanden ist, die zum Teil allerdings ihre Wirkung auf ganz verschiedenartige Zellelemente erstrecken, wie etwa das Tetanolysin und das Tetanospasmin, zum Teil aber wohl auch die gleichen Angriffspunkte

besitzen. Insbesondere liegt aber von diesem Gesichtspunkt aus die Annahme nahe, *daß die Schädigungen, welche das Gift einer und derselben Bakterienart bei den verschiedenen Tierspezies hervorruft, auch wenn sie das gleiche Organ betreffen, doch unter Umständen auf solche voneinander verschiedene Partialtoxine zurückzuführen sein können.* So könnte also beispielsweise das Tetanustoxin eine Komponente enthalten, die nur auf die Nervenzellen des Meerschweinchens wirkt, eine zweite, die nur beim Kaninchen, eine dritte, die nur beim Pferde geeignete Rezeptoren im Zentralnervensystem vorfindet usf. Da nun selbstverständlicherweise nicht alle diese verschiedenen Partialtoxine in gleicher Quantität in dem Gesamtgift enthalten sein werden, so leuchtet ein, daß, ganz abgesehen von der sehr verschiedenen Giftempfindlichkeit, schon aus diesem Grunde die Wirkung einer und derselben Toxinmenge bei den differenten Tierspezies nicht die gleiche sein kann.

Ebenso wie nun aber die Toxine ein Gemisch vieler wirksamer Partialgifte darstellen, *so werden natürlich auch die zugehörigen Antitoxine aus einer Reihe entsprechender Partialantitoxine zusammengesetzt sein, deren jedes nur zu seinem Antigen spezifische Beziehungen besitzt, also auch nur diese einzige Giftkomponente zu neutralisieren vermag.*

Ist dem aber so, dann ergibt sich daraus eine theoretisch wie praktisch nicht unwichtige Konsequenz. Nehmen wir beispielshalber an, 1 ccm eines bestimmten Toxins enthalte a tödliche Dosen der für Meerschweinchen allein wirksamen Giftkomponente, dagegen 10 a tödliche Dosen von jenem Partialtoxin, das nur bei Kaninchen Vergiftungserscheinungen hervorzurufen vermag. Der Einfachheit halber möge dagegen 1 ccm des antitoxischen Serums gleiche Mengen beider Partialantitoxine, und zwar entsprechend a tödliche Dosen, enthalten.

Wertbestimmung antitoxischer Sera an verschiedenartigen Tieren.

Bestimmen wir nun den Wirkungswert dieses Immunserums einmal unter Benutzung von Meerschweinchen, das andere Mal von Kaninchen als Versuchstieren, so werden wir notwendigerweise sehr verschiedene Resultate erhalten müssen. Denn ein Gemisch von 1 ccm Toxin und 1 ccm Antitoxin wird nach den eben gemachten Voraussetzungen zwar für Meerschweinchen vollkommen neutral und ungiftig sein müssen, für Kaninchen dagegen noch 9 a tödliche Dosen enthalten, und *es wird somit die neutralisierende Kraft dieses antitoxischen Serums demselben Toxin gegenüber um das Zehnfache differieren müssen, je nach der Art der zur Wertbestimmung verwendeten Tierspezies.*

Daß diese Betrachtungen nicht nur müßige Spekulation darstellen, sondern in der Tat unter Umständen von praktischer Bedeutung sein können, hat Wechsberg durch interessante Reagenzglasversuche mit Staphylolysin zu zeigen versucht, auf die näher einzugehen wir uns jedoch versagen müssen.

Diese Tatsachen sind nun in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung für die serotherapeutischen Bestrebungen. Während man nämlich bisher ohne weiteres den im Tierversuch ermittelten Wirkungswert der antitoxischen Immunsera als Maßstab für ihre Heilwirkung am Menschen anzusehen geneigt war, zeigen die Versuche Wechsbergs, daß dies nicht überall und unter allen Umständen zuzutreffen braucht und

daß die im Laboratoriumsexperiment gefundenen Titerzahlen nur dann einen Schluß auf die therapeutische Leistungsfähigkeit eines bestimmten Serums beim Menschen gestatten, wenn bereits ausgedehnte klinische Beobachtungen gelehrt haben, daß ein derartiger Parallelismus tatsächlich zu Recht besteht. Für das Diphtherieheilserum kann dieser Nachweis wohl durch die tausendfältigen Erfahrungen am Krankenbette als erbracht gelten. Für jedes neu in die Therapie einzuführende Antitoxinserum wird man jedoch mit Wechsberg verlangen dürfen, daß erst besonders festgestellt werde, ob in der Tat der Tierversuch den richtigen Maßstab für seine Wirksamkeit beim Menschen abgibt oder nicht.

Ferner liefern uns die obigen Auseinandersetzungen über die Vielheit der Giftstoffe, die von einer und derselben Art von Mikroorganismen produziert werden, einige wichtige Fingerzeige für eine Verbesserung der Antitoxingewinnung. Da nämlich die einzelnen Stämme gewisser Bakterienspezies zweifellos weder quantitativ noch qualitativ vollkommen miteinander übereinstimmende Produkte liefern dürften, sondern bald das eine, bald das andere Partialtoxin in größerer Menge erzeugen, auch wohl einzelne Giftkomponenten absondern, die in den Kulturfiltraten anderer Rassen vollkommen fehlen, so ist klar, daß das Ziel einer rationellen Antitoxingewinnung sein muß, Heilsera zu gewinnen, welche möglichst alle diese verschiedenen Partialtoxine zu neutralisieren vermögen. Dies wird aber nach dem eben Gesagten nur dann gelingen, wenn zur Immunisierung in solchen Fällen nicht nur ein einzelner Bakterienstamm, sondern eine ganze Reihe derselben verwendet wird, wenn man sich also bemüht, polyvalente antitoxische Sera herzustellen, die unter günstigen Umständen ähnliche Vorteile darbieten dürften, wie wir dies früher von den polyvalenten bakteriziden Seren auseinandergesetzt haben.

Polyvalente antitoxische Sera.

Ebenso wird man, wie bei den bakteriziden Immunseren, durch Mischung der von verschiedenen Tierspezies herstammenden Antitoxine imstande sein, möglichst differente Partialantitoxine zu vereinen und so die Heilungschancen wesentlich zu verbessern. Welche Spezies sich dabei für diese Zwecke am meisten eignen werden, das wird natürlich für jeden besonderen Fall von neuem untersucht werden müssen. Wie man sieht, harren also auch auf dem so gründlich durchgearbeiteten Gebiete der Antitoxingewinnung noch manche Aufgaben und Probleme der Lösung, und es wird noch eines eifrigen Studiums bedürfen, bis jene Prinzipien, die man von einzelnen besonders günstig gelegenen Fällen abzuleiten in der Lage ist, allgemeine Anwendung gefunden haben werden. —

Rezidive.

An diese Betrachtungen über die Heilungsvorgänge der Infektionskrankheiten müssen wir nun noch einige Bemerkungen über das Auftreten von Rezidiven anknüpfen. Zweifellos stellt ein Teil jener Neuerkrankungen, die man als Rezidive zu bezeichnen pflegt, nichts anderes dar, als eine neuerliche Infektion von außen her und verdient daher den Namen des Rezidivs höchstens im uneigentlichen Sinne. Lassen wir diese Reinfektionen hier gänzlich außer Betracht, so ist einleuchtend, daß Rezidive nur dann zustande kommen können, wenn in dem erkrankten und wiederhergestellten Organismus Krankheitskeime zurückgeblieben sind, die gelegentlich sich

wieder vermehren und ihre schädlichen Wirkungen entfalten können. Besonders werden solche Parasiten zu diesem latenten Leben im Organismus befähigt sein, welche im Kontakt mit den Körpersäften eine gewisse Serumfestigkeit erworben haben und daher durch die im Verlauf der Heilung sich abspielenden Immunisierungsvorgänge zwar zurückgedrängt und gewissermaßen in Schach gehalten werden, aber doch nicht vollkommen erliegen. EHRLICH hat diesen Zustand des Organismus sehr treffend als Immunitas non sterilisans bezeichnet. Nimmt dann der Grad der erreichten Immunität über kurz oder lang wieder ab, so kommt schließlich ein Moment, wo die zurückgebliebenen und akklimatisierten Parasiten das Übergewicht über die Abwehrvorrichtungen des Organismus erlangen, und damit ist die Vorbedingung für das Eintreten des Rezidives gegeben. Eine ausgezeichnete Illustration für die Richtigkeit dieser Anschauungen geben die hochinteressanten Experimente von LEVADITI und ROCHÉ, die mit dem Erreger der afrikanischen Recurrens, der Spirochaete DUTTONI angestellt wurden. Dieser Mikroorganismus ruft bei der Ratte eine dem menschlichen Rekurrensfieber sehr ähnliche Erkrankung hervor, deren erster Anfall kritisch mit dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blute endigt, während in den Organen noch infektionstüchtige Spirochaeten zurückbleiben, von denen dann nach wenigen Tagen die neuerliche Überflutung des Blutes mit Krankheitserregern ausgeht. Nach der Krise finden sich nun im Serum der erkrankten Tiere reichlich spirillizide und spirillotrope Substanzen vor, die jedoch — und dies ist das Merkwürdige — nur auf die Spirillen des ersten Anfalles wirken, während sie die bei dem zweiten Anfalle auftretenden Mikroorganismen nur relativ wenig zu schädigen vermögen. Es haben sich also die nach dem ersten Anfall in den Organen zurückgebliebenen Spirochaeten binnen kurzer Zeit so sehr an die spirillenfeindlichen Schutzstoffe des Blutserums angepaßt und einen solchen Grad von Serumfestigkeit erworben, daß sie nunmehr neuerdings in die Blutbahn einbrechen und damit ein typisches Rezidiv hervorrufen. Daß sich die verschiedenen Infektionskrankheiten in bezug auf die Häufigkeit dieses Vorkommnisses voneinander sehr merklich unterscheiden, ist allgemein bekannt, und wohl auf die sehr verschiedene Dauer und Höhe der erworbenen Immunität sowie auf gewisse Erscheinungen der Überempfindlichkeit zurückzuführen.

Immunitas non sterilisans.

Von hohem Interesse ist es nun, daß eine solche Anpassung der Parasiten nicht nur an die natürlichen Schutzkräfte des Organismus stattfinden kann, sondern auch an gewisse Arzneistoffe, an parasitizide Medikamente, wie wir sie zu Eingang dieses Kapitels besprochen haben. EHRLICH und seinen Mitarbeitern ist es nämlich gelungen Trypanosomen an alle die verschiedenen aufgezählten Typen von trypanfeindlichen Stoffen zu gewöhnen, und so arzneifeste Stämme zu erzielen, die der abtötenden Wirkung dieser Substanzen nicht mehr unterworfen waren. Während z. B. gewöhnliche Naganatrypanosomen bei Mäusen, die kurze Zeit hindurch mit Parafuchsin gefüttert worden waren, überhaupt nicht angingen, wirkten sie nach ihrer Fuchsinfestigung bei solchen Tieren schon binnen 3—4 Tagen absolut tödlich, verhielten sich also genau so, wie gewöhnliche Parasiten gegenüber den nicht vorbehandelten Mäusen. Von Wichtigkeit ist dabei, daß diese Arzneifestigkeit bis zu einem gewissen Grade spezifisch war, indem z. B. ein gegen Atoxyl unempfindlich gewordener Trypanosomenstamm

Arzneifestigkeit mancher Mikrobenstämme.

anderen Mitteln gegenüber keine Spur erhöhter Resistenz aufwies. Daß diese Tatsache von eminent praktischer Bedeutung ist und eine Erklärung dafür liefert, weshalb nicht selten bei Kombination verschiedener Arzneimittel oder bei abwechselndem Gebrauch derselben weitaus günstigere Heilresultate erzielt werden, als bei fortgesetzter Anwendung selbst hoher Dosen ein und desselben Medikamentes, liegt auf der Hand.

Können also, nach diesen Ausführungen, im Organismus zurückbleibende, akklimatisierte und gefestigte Parasiten unter günstigen Bedingungen zu Rezidiven Veranlassung geben, so ist damit andererseits doch nicht gesagt, daß dieses Ereignis mit unbedingter Notwendigkeit eintreten müßte. Abgesehen von lokalen Ursachen — Einschließung der Mikroben in abgekapselten Herden u. dgl. —, welche die Wiederaussaat der schlummernden Krankheitskeime zu verhindern vermögen, kann nämlich durch die dauernde gegenseitige Beeinflussung von Wirt und Parasit schließlich eine Art von Symbiose zustande kommen, die sich darin äußert, daß sich in dem Organismus große Mengen virulenter Mikroben aufhalten, die jedoch den eigenen Wirt nicht mehr zu schädigen imstande sind. Es entwickelt sich dann ein Zustand des Wirtsorganismus, den man auch als Halbimmunität bezeichnet hat, und der sich z. B. beim Texasfieber des Rindes beobachten läßt: anscheinend vollkommen gesunde Tiere beherbergen in ihrem Blute ständig große Mengen von Parasiten und geben so zur Weiterverbreitung der Seuche Veranlassung. Ähnliche Beobachtungen hat Koch dann auch an Rindern gemacht, die mit abgeschwächten Trypanosomen immunisiert worden waren. Auch hier zeigten sich oft noch nach langen Jahren Parasiten im Blute, während die Tiere sich vollkommen wohl befanden und anscheinend geheilt waren. Daß es sich hierbei zwar um eine Heilung im klinischen Sinne handelt, nicht aber im bakteriologischen, ist nach dem Gesagten einleuchtend.

Halbimmunität.

Auch für die bereits mehrfach erwähnten Bazillenträger und Dauerausscheider, die bei einer Reihe menschlicher Infektionskrankheiten eine so wichtige Rolle spielen, wird man wohl analoge Verhältnisse annehmen dürfen. Nach der Ansicht von Fornet handelt es sich aber gerade bei den Typhusbazillenträgern meist nicht um ein Zurückbleiben der Krankheitserreger im Organismus, sondern um eine Reinfektion desselben, die jedoch nicht zu einer wirklichen Neuerkrankung, sondern nur zu einer latentbleibenden Ansiedelung und Vermehrung der pathogenen Keime im Körperinnern führe. Wie dem auch sei, jedenfalls wird man auch in diesem Falle nur durch die Annahme einer gewissen im Laufe der ersten Infektion erworbenen Immunität der Bazillenträger zu einem Verständnis dieses merkwürdigen gegenseitigen Anpassungsverhältnisses zwischen Organismus und Krankheitserregern gelangen können.

Literatur.

Dönitz, Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Berghaus, Zentralbl. f. Bakt.
Knorr, Münch. med. Wochenschr., 1898.
Meyer und Ransom, Arch. f. exper. Pathol., 1903.
Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXII, 1899.
Kraus und Lipschütz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLVI, 1904.
Kraus und Doerr, Wien. klin. Wochenschr., 1904.

Kraus und Amiradžibi, Zeitschr. f. Immunitätsf., 1910, Bd. 6.
Wechsberg, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIV, 1903.
Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., 1907.
Ehrlich und Bechhold, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XLVII.
Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Uhlenhuth und Gross, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XXVII.
Levaditi und Yamanouchi, Compt. rend. de la soc. de biol., 1908, Nr. 24.
Kraus, Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie 1908 (Zentralbl. f. Bakt., Beil. zu Bd. XLII, Ref.).
Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 34.
Ders., Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie 1908 (Zentralbl. f. Bakt., Bd. XLII, Ref.).
Levaditi und Roché, Compt. rend. soc. de Biol., 1907.
Fornet, Zeitschr. f. Hyg., 1909, Bd. 64.

XXIII. Die praktischen Erfolge der Schutzimpfung und Serumtherapie.

Nachdem wir nunmehr die theoretischen und experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung und Serumtherapie kennen gelernt haben, erübrigt es nur noch, auch die praktischen Erfolge derselben einer kurzen Betrachtung zu unterziehen. Auch hier wollen wir uns, wie in den vorhergegangenen Vorlesungen, nur auf die Besprechung des Wichtigen und Wesentlichen beschränken, und nicht etwa alle verschiedenen, im Laufe der Zeit versuchten Immunisierungsverfahren aufzählen, die sich oft nur durch geringe technische Details voneinander unterscheiden. Es erscheint diese Zurückhaltung umsomehr geboten, als ja das vorliegende Kapitel dem Wesen der Sache nach ohnedies nur eine bloße Aneinanderreihung der gegen die verschiedenen Krankheitserreger angewendeten Impfmethoden bringen kann und daher bei allzu großer Überladung mit tatsächlichen Details nur ermüdend wirken müßte.

Die natürlichste Gruppierung für den Stoff dieser Vorlesung ergibt sich wohl, wenn man als Einteilungsprinzip den Charakter der erzeugten Immunität benutzt, so daß wir also der Reihe nach zuerst die aktiven, dann die passiven und schließlich die kombinierten Immunisierungsverfahren zu besprechen haben werden.

I. Aktive Immunisierung.

Schutzpockenimpfung.

Wir wollen mit der Erörterung des aktiven Impfschutzes beginnen. Über das älteste und für alle späteren vorbildlich gewordene Schutzimpfungsverfahren, das Verfahren der Pockenimpfung von JENNER, brauchen wir wohl nur wenige Worte zu verlieren, da es sowohl seinem Prinzipe als seiner Ausführung nach allgemein bekannt und Gemeingut nicht nur der Ärzte, sondern auch des Laienpublikums geworden ist. Es sollen daher an dieser Stelle nur einige Daten über die Wirksamkeit der Schutzpockenimpfung Platz finden.

Der Erfolg einer derartigen Maßregel läßt sich nun auf Grund statistischer Erhebungen in verschiedener Weise demonstrieren.

Abnahme der Pockensterblichkeit.

Der einfachste und nächstliegende Weg, den man hierbei einschlagen kann, ist vor allem der, daß man festzustellen sucht, wie sich die Sterblichkeit an der betreffenden Krankheit seit der Einführung der fraglichen Schutzmaßregel geändert hat. Ist von diesem Zeitpunkte an ein deutliches Absinken der Mortalitätsziffern zu bemerken, und erscheint es ausgeschlossen, daß dieses Absinken etwa durch ein Nachlassen oder ein Milderwerden der Epidemie bedingt wird, dann wird man darin wohl mit großer Wahrscheinlichkeit einen günstigen Erfolg der betreffenden Maßregel sehen dürfen. In

diesem Sinne sind nun die beiden folgenden statistischen Zusammenstellungen außerordentlich instruktiv.

I.

In Berlin starben jährlich von 100000 Einwohnern an Pocken, in dem Zeitraum

1758—1762	407	1805—1809	306
1763—1767	364	1810—1814	31
1768—1772	294	1815—1819	40
1773—1784	?	1820—1824	4
1785—1789	360	1825—1829	13
1790—1794	310	1830—1834	19
1795—1799	239	1835—1839	18
1800—1804	261	1840—1844	13

Anmerkung: In den Jahren 1801—1810 begann sich die Impfung in Berlin auszubreiten.

II.

In Deutschland starben von 100000 Einwohnern an Pocken, in den Jahren

1886	0,4	1893	0,31
1887	0,35	1894	0,17
1888	0,2	1895	0,05
1889	0,43	1896	0,02
1890	0,12	1897	0,01
1891	0,09	1897	0,03
1892	0,21		

Während z. B. in Berlin vor der Einführung der JENNERschen Impfung von 100000 Einwohnern jährlich etwa 250—400 an Pocken zugrunde gingen, ist mit der Ausbreitung der Vakzination, die in die Jahre 1801—1810 fällt, ein starkes Absinken der Pockentodesfälle auf 4—40 zu konstatieren: ja, in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts beträgt die Pockensterblichkeit sogar nur mehr 0,01 bis 0,4 von 100000 Einwohnern Deutschlands, wobei die von den Grenzen eingeschleppten Fälle noch mit eingerechnet sind. Mit anderen Worten, seit Einführung der JENNERschen Impfung sind die Pocken in Deutschland zu einer sehr seltenen Erkrankung geworden, so selten, daß heute viele Studenten selbst an großen Universitäten während ihrer Studienzeit kaum einmal Gelegenheit haben, einen Pockenfall zu sehen.

Pockensterblichkeit in verschiedenen Ländern.

Die zweite Möglichkeit, sich von der Wirksamkeit der Schutzpockenimpfung zu überzeugen, besteht darin, daß man die Pockensterblichkeit der Geimpften und Ungeimpften direkt miteinander vergleicht. Das beste Material für diesen Vergleich würden begreiflicherweise umfangreichere Epidemien liefern, und in der Tat berichtet denn auch AMAKO von der in den Jahren 1907—1908 in Kobe herrschenden Pockenepidemie, daß die Mortalität

bei 1607 geimpften Kranken . . 7,2 %
bei 1856 nicht geimpften dagegen 45,8 %

betragen habe.

Da aber solche Epidemien wenigstens bei uns in Europa doch zu den größten Seltenheiten gehören, so mußte man sich hier vielfach damit begnügen, die Pockensterblichkeit solcher Länder, in denen die Impfung nicht obligatorisch ist, mit derjenigen in Parallele zu setzen, welche in Ländern mit Impfzwang beobachtet wird.

Folgende kleine Tabelle gibt einen sehr interessanten Aufschluß über die relative Sterblichkeit in den Städten von Deutschland und von verschiedenen anderen europäischen Staaten.

1897.

Relative Pockensterblichkeit in Städten

des Deutschen Reichs	1
der Niederlande	7
Belgiens	21
Frankreichs	123
Österreichs	247

Pocken-sterblichkeit in verschiedenen Armeen.

Ein noch besseres Vergleichsmaterial liefern jedoch die Statistiken der verschiedenen Armeen, die in den nachstehenden beiden Tabellen niedergelegt sind.

Armee	Zeitraum	Zahl der Pocken-Erkrankungen
deutsche	1875—1892	13
österreichische	1875—1886	9864
„ nach Einführung des Impfzwanges	1886—1893	1000
französische	1875—1892	8356
italienische	1875—1894	2565

Armee	Zeitraum	Zahl der Pocken-Todesfälle
deutsche	1875—1898	1
österreichische	1875—1886	595
„	1886—1893	44
französische	1875—1892	705
italienische	1875—1894	193

Die Überlegenheit der deutschen Armee gegenüber den sich nicht eines vollen Impfschutzes erfreuenden Armeen Frankreichs und Italiens ist aus diesen Tabellen außerordentlich deutlich abzulesen; ebenso geht aus ihnen der günstige Einfluß hervor, den die im Jahre 1886 erfolgte Einführung des Impfzwangs in der österreichischen Armee ausgeübt hat.

Am krassesten aber sind die Unterschiede, die sich zwischen der deutschen und französischen Armee in den Kriegsjahren 1870/71 ergeben haben. Obwohl nämlich beide Heere unter annähernd gleichen sanitären Verhältnissen lebten, starben in der deutschen Armee nur 459 Mann an Pocken, während die französische Armee 24469 Mann an dieser Krankheit verloren haben soll.

Endlich gibt es noch einen dritten, indirekten Weg, sich ein Urteil über die Wirksamkeit der Pockenimpfung zu verschaffen, den Körösi, der bekannte ungarische Statistiker, betreten hat. Derselbe ging von folgender Überlegung aus: wäre die Schutzpockenimpfung eine vollkommen indifferente Maßregel, welche die Pockensterblichkeit in keiner Weise, weder nach der einen, noch nach der anderen Richtung beeinflussen würde, so müßte sich unter den an Pocken Gestorbenen ein gleicher Prozentsatz von ungeimpften finden, wie unter den an irgend einer anderen Krankheit zugrunde Gegangenen. Ist dagegen die

Pocken-sterblichkeit der Ungeimpften.

Impfung von wesentlichem Einfluß auf die Pockensterblichkeit, dann muß dies vor allem darin zum Ausdruck kommen, daß unter den an Pocken Gestorbenen ein besonders hoher Prozentsatz Ungeimpfter sich befindet. Dies ist nun auch tatsächlich der Fall. Während, wie KÖRÖSI zeigte, unter 13373 an irgend welchen Krankheiten (mit Ausnahme der Pocken) gestorbenen Menschen 1839, also 13,8% nicht Geeimpfte angetroffen wurden, waren unter 1305 Blatterntodesfällen 1054, d. i. 80,8% Ungeimpfte, eine Tatsache, welche die hohe Bedeutung der Vakzination besonders eindringlich demonstriert.

Alle diese verschiedenartigen Betrachtungsweisen des vorliegenden statistischen Materials führen also in völlig übereinstimmender Weise zu dem Schlusse, den bereits der deutsche Ärztetag im Jahre 1879 als Ergebnis seiner Beratungen ausgesprochen hatte: daß nämlich die Impfung eine auf wissenschaftlicher Basis beruhende, praktisch wohlbewährte prophylaktische Maßregel darstellt, vielleicht die wichtigste prophylaktische Maßregel, welche die Gesundheitspflege überhaupt besitzt.

Lyssa-schutz-impfung.

Fast ebenso günstig sind die Erfolge bei einer anderen Art der Schutzimpfung, welche, wie die eben besprochene, durch die Einverleibung lebender Krankheitserreger bewerkstelligt wird: die Schutzimpfung gegen Tollwut.

Als Impfmaterial dient hierbei bekanntlich das 3—14 Tage lang getrocknete Rückenmark von Kaninchen, die mit Virus fixe geimpft worden waren, wobei zu Beginn der Behandlung das älteste, am längsten getrocknete Mark verwendet wird, und sukzessive immer frischeres Material zur Verimpfung kommt. Neben dieser von PASTEUR ausgearbeiteten Methode, die mit mannigfachen Modifikationen in der Dosierung des Impfmaterials in einer großen Zahl von Impfanstalten gehandhabt wird, hat sich ein anderes, von HÖGYES angegebenes Verfahren ausgezeichnet bewährt, bei welchem vollvirulentes Wutgehirn in hochgradiger, nicht mehr infektiös wirkender Verdünnung zur Impfung benutzt wird, weshalb die Methode auch kurzweg als Dilutionsmethode bezeichnet zu werden pflegt.

Beide Verfahren aber bezwecken, da sie ja lediglich bei Infizierten, also von wütenden Tieren Gebissenen angewendet werden, in möglichst kurzer Zeit eine hochgradige Immunität hervorzurufen, die bereits voll entwickelt sein muß, ehe das Virus seine tödliche Wirkung zu entfalten vermag. Die relativ lange Inkubationsdauer der Lyssa, die beim Menschen etwa 20—60 Tage beträgt, kommt dabei diesem Impfverfahren trefflich zu statten, ja macht es überhaupt erst möglich. Denn die Dauer der Behandlung ist bei der PASTEURschen Methode auf durchschnittlich 3 Wochen zu veranschlagen.

Der Mechanismus der bei der Lyssaimpfung erzielten Immunität ist noch nicht vollkommen klargestellt. So viel ist jedoch sicher, daß im Serum immunisierter Tiere „rabizide Substanzen“ vorhanden sind, Substanzen, die nach Art der bakteriziden Immunkörper wirken, und das einstweilen noch unbekannte Virus abzutöten vermögen. Diese bereits seit längerer Zeit bekannte Tatsache hat BABES sogar der prophylaktischen Schutzimpfung dienstbar zu machen gesucht, indem er gleichzeitig mit dem Virus auch Immunserum einverleibte, also ein sogenanntes „Simultanverfahren“ einschlug, das sehr gute Erfolge aufzuweisen hatte.

Rabizides Immunserum.

Hingegen hat die Verwendung dieses Immunserums als Heilmittel bei bereits ausgebrochener Erkrankung versagt, eine Tatsache, die wohl begreiflich erscheint, wenn man bedenkt, daß die schwersten Symptome der Lyssa toxischer Natur sind, und daß das Immunserum zwar wie gesagt, mikrobizid, aber nicht merklich antitoxisch wirkt.

Wollen wir nun ein Urteil über den Wert der Lyssaschutzimpfung gewinnen, so müssen wir auch hier zunächst wieder die Sterblichkeit der Nichtbehandelten in Betracht ziehen. Folgende Tabelle gibt hierüber genügenden Aufschluß.

Beobachter	Zahl der Gebissenen	Zahl der Gestorbenen	Prozent
Faber . . .	104	19	18,27
„ . . .	145	28	19,30
Högyes . .	470	44	9,30
„ . .	855	119	13,91
Zusammen	1574	210	13,3

Sterblichkeit bei Lyssa.

Wie man sieht, schwankt die Prozentzahl der Personen, welche von lyssakranken Tieren gebissen wurden und ohne spezifische Behandlung an Tollwut zugrunde gingen, etwa zwischen 9—19, so daß die Mortalität im Mittel also ca. 13 % der Gebissenen beträgt.

Ganz außerordentlich viel geringer ist dagegen die Sterblichkeit bei den Geimpften, wie die nachstehende, von Székely herrührende Zusammenstellung beweist. Nach den Aufzeichnungen des Pariser Pasteurinstitutes entfallen nämlich auf 100 von wütenden Tieren Gebissene, welche der Schutzimpfung lege artis unterworfen wurden, nur 0,42 Todesfälle, und im Budapester Institute, das mit der Dilutionsmethode arbeitet, ist die Prozentzahl der trotz der Impfung Gestorbenen sogar noch niedriger und beträgt nur 0,29 %.

Jahr	Pariser Pasteurinstitut (Trocknungsmethode)			Budapester Pasteurinstitut (Dilutionsmethode)		
	Zahl der Geimpften	Todesfälle	Prozent	Zahl der Geimpften	Todesfälle	Prozent
1886	2 671	25	0,94	—	—	—
1887	1 770	14	0,79	—	—	—
1888	1 622	9	0,55	—	—	—
1889	1 830	7	0,38	—	—	—
1890	1 540	6	0,32	—	—	—
1891	1 559	4	0,25	—	—	—
1892	1 790	4	0,22	—	—	—
1893	1 648	6	0,36	—	—	—
1894	1 387	7	0,50	—	—	—
1895	1 520	5	0,33	1 305	4	0,30
1896	1 308	4	0,30	1 589	3	0,18
1897	1 521	6	0,39	1 660	7	0,42
1898	1 465	3	0,20	1 922	7	0,36
1899	1 614	4	0,25	2 064	3	0,14
1900	1 420	4	0,35	2 121	6	0,28
1901	1 321	6	0,38	2 547	10	0,39
1902	1 105	2	0,18	2 549	2	0,07
1903	628	2	0,32	2 825	11	0,38
1904	755	3	0,39	2 757	9	0,32
Zusammen	28 474	121	0,42	21 339	62	0,29

Nicht viel ungünstiger lauten die Ergebnisse, die in den Pasteurinstituten anderer Städte erzielt wurden, so daß die Lyssaimpfung also, ganz wie die Schutzpockenimpfung, als eine durch jahrelange praktische Erfahrungen vollkommen sichergestellte und bewährte hygienische Maßregel anerkannt werden muß.

Eine Reihe weiterer aktiver Immunisierungsverfahren, bei denen lebende Mikroorganismen verwendet werden, richtet sich gegen gewisse epidemisch auftretende Erkrankungen unserer Haustiere.

Schutzimpfung gegen Rindertuberkulose.

Von größter, und zwar nicht nur wissenschaftlicher, sondern auch sanitärer Bedeutung für den Menschen ist hier vor allem das von v. BEHRING ausgearbeitete Verfahren der Präventivimpfung gegen die Rindertuberkulose. Wie groß das Bedürfnis nach einer derartigen Methode ist, lernt man wohl erst dann recht ermessen, wenn man hört, daß in manchen Gegenden die Tuberkulosedurchseuchung der Rindviehbestände eine so hochgradige war, daß 80—100% der 2jährigen und älteren Tiere auf Tuberkulin reagierten, also als infiziert angesehen werden mußten. Was dies, bei der nun ziemlich sicherstehenden Empfänglichkeit des Menschen für den Perlsuchtbazillus, für eine Gefahr bedeutet, braucht wohl nicht näher auseinandergesetzt zu werden.

Behrings Jennerisierung.

v. BEHRINGS Impfverfahren fußt nun auf ganz ähnlichen Grundlagen, wie die JENNERsche Schutzpockenimpfung, weshalb denn auch die Rindertuberkulose-Schutzimpfung von ihrem Erfinder direkt als Jennerisierung bezeichnet wird. Das gemeinsame dieser beiden Methoden liegt nämlich darin, daß beide mit lebenden Krankheitserregern arbeiten, die jedoch durch den Aufenthalt in einer fremden Tierspezies abgeschwächt sind und deshalb den zu schützenden Lebewesen ohne Schaden einverleibt werden können. Bei der Schutzpockenimpfung werden, wie bekannt, die Erreger der Kuhpocken auf den Menschen übertragen; bei der v. BEHRINGschen Tuberkuloseimpfung dagegen werden die Rinder mit vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen, und zwar intravenös, injiziert, wobei bemerkt sei, daß die Bazillen zum Zwecke bequemerer Applikation in Trockenform übergeführt sind (Bovovakzin). Die Erstimpfung wird bei den Tieren im Alter von 3 Wochen bis 4 Monaten und zwar mit einer Dosis von 0,004 g vorgenommen; 3 Monate später erfolgt eine weitere Impfung mit fünffach so großer Dosis des „Trockentuberkulins".

Bovovakzin.

Obwohl v. BEHRING sein auf umfangreichen experimentellen Studien und Vorarbeiten fußendes Verfahren erst im Jahre 1901 publiziert hat, hat dasselbe doch bereits auf einer Reihe von großen Gütern eine systematische Durchführung und Prüfung erfahren und zum Teil anscheinend geradezu glänzende Erfolge gezeitigt. Nur ein Beispiel sei zur Illustrierung dieser Tatsache herangezogen. Auf den Gütern des Prinzen Ludwig von Bayern zu Sávár in Ungarn wurden vom Jahre 1902 an bis Dezember 1904 590 Rinder geimpft. Nur 5,6% derselben reagierten auf Tuberkulin, während vor der Einführung der v. BEHRINGschen Schutzimpfung 68,1% positive (bezw. zweifelhafte) Reaktionen zur Beobachtung gekommen waren. Dagegen hat EBER bei seinen außerordentlich sorgfältigen und kritischen Versuchen auf einer Reihe von sächsischen Gütern bedeutend weniger günstige Resultate erzielt, ja auf einigen Gütern sogar die Schutzimpfung vollkommen versagen gesehen, wenn von ihm auch zugegeben wird, daß möglicherweise bei den geimpften Tieren eine gewisse Zeit hindurch eine er-

höhte Widerstandsfähigkeit nicht nur gegen die experimentelle, sondern auch gegen die natürliche Ansteckung bestehe. Der Impfschutz reiche jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle bei fortgesetzter oder in längeren Pausen wiederholt eintretender natürlicher Infektionsgefahr nicht aus, um die Impflinge vor den Folgen der Ansteckung zu bewahren, und es erscheine aussichtslos, mit Hilfe des v. Behringschen Schutzimpfungsverfahrens allein die Rindertuberkulose in stark verseuchten Beständen zu bekämpfen, eine Anschauung, die auch von einer Reihe anderer, unvoreingenommener Beobachter geteilt wird. Auch bezüglich eines anderen von Heymanns in Gent ausgearbeiteten und in Belgien bereits im großen Stile praktisch angewendeten Schutzimpfungsverfahren rät Eber zur Skepsis. Das Verfahren besteht in der subkutanen, mit Hilfe eines Trokars bewerkstelligten Einführung lebender, in Schilfsäckchen eingeschlossener Tuberkelbazillen, deren Stoffwechselprodukte bezw. Toxine durch die Wandung der Säckchen hindurchdiffundieren und die Immunisierung der Tiere bedingen, während die Bazillen selbst nicht imstande sind, die Membran zu passieren. Als Vorteil dieser Methode gegenüber dem v. Behringschen Verfahren wird jedoch hervorgehoben, daß sie bei auf Tuberkulin reagierenden und nicht reagierenden Tieren jeden Alters anwendbar ist und jede beliebige Wiederholung gestattet, ohne irgend ein Risiko für das Wohlbefinden des Impflings mit sich zu bringen, so daß also die Möglichkeit gegeben ist, „den, wenn auch an sich geringen Impfschutz beliebig oft in Anwendung zu bringen und so namentlich im Beginn der Tuberkulosebekämpfung die Gefahren der natürlichen Ansteckung für die Impflinge dauernd herabzusetzen“.

Schutzimpfung von Heymanns.

Neben der Rindertuberkulose kommt für uns hier vor allem der Milzbrand in Betracht, der bekanntlich besonders Pferde, Rinder, Schafe und Ziegen befällt und gegen den bereits Pasteur ein sehr wirksames Impfverfahren ausgearbeitet hat. Zur Einspritzung dienen außerordentlich geringe Mengen (0,25 ccm beim Rind) zweier verschiedener Vakzins, deren erstes, das „Vakzin I“, durch 24tägige Kultur des Milzbrandbazillus bei 42,5° C hergestellt wird, während das „Vakzin II“ der abschwächenden Einwirkung der höheren Temperatur nur durch 12 Tage ausgesetzt wird.

Schutzimpfung gegen Milzbrand.

Dementsprechend vermag das schwächere Vakzin I nur das für Milzbrand empfänglichste Versuchstier, die weiße Maus, zu töten, nicht aber Meerschweinchen und Kaninchen; dagegen besitzt Vakzin II zwar noch Meerschweinchen gegenüber infektiöse Eigenschaften, vermag aber nicht mehr Kaninchen tödlich zu infizieren. — Vakzin II wird 12 bis 14 Tage nach Vakzin I eingespritzt; nach weiteren 14 Tagen ist die Immunität bereits vollkommen ausgebildet und hält ungefähr ein Jahr lang an.

Während in der ersten Zeit die Erfahrungen, die mit dieser Pasteurschen Methode gemacht wurden, relativ ungünstige waren, hat sich dieselbe doch allmählich immer größere Anerkennung zu erwerben gewußt. Besonders die früher häufiger eintretenden, nicht unerheblichen Impfverluste sind mit zunehmender Vertrautheit mit der Methode immer geringer geworden und betragen kaum mehr 1 pro Mille der behandelten Tiere. Dagegen sind die Impferfolge, wie die folgende französische Statistik lehrt, sehr befriedigende.

1882—1899.

Tierspezies	Zahl der geimpften Tiere	Zahl der gefallenen Tiere	Prozent. Verluste der Geimpften	Prozent. Verluste d. Nichtgeimpften
Schafe . . .	1 870 806	17 210	0,91 %	10 %
Rinder . . .	215 447	715	0,33 %	5 %

Analog, ja sogar noch etwas günstiger lauten die von Hutyra mitgeteilten Zahlen, die sich auf die Pasteurschen Impfungen in Ungarn beziehen.

1889—1900.

Tierspezies	Zahl der geimpften Tiere	Zahl der gefallenen Tiere	Prozent. Verluste der Geimpften
Pferde . . .	39 506	77	0,19 %
Rinder . . .	718 266	318	0,04 %
Schafe . . .	1 248 231	6518	0,59 %

Rauschbrandimpfung.

Auch die zuerst von Arloing, Cornevin und Thomas angewendete Schutzimpfung gegen den Rauschbrand des Rindes hat im allgemeinen günstige Resultate ergeben. Wie beim Milzbrand, so wird auch hier mit zwei verschieden stark abgeschwächten Vakzins immunisiert, welche in der Weise gewonnen werden, daß getrockneter Fleischsaft von Rauschbrandtieren im schwach angefeuchteten Zustand 6 Stunden lang einerseits auf 100—104° C, andererseits auf 85—90° erhitzt wird. Die in dem Safte enthaltenen sehr widerstandsfähigen Sporen des Rauschbrandbazillus werden durch diese Prozedur nicht getötet, sondern nur abgeschwächt. Die Verimpfung wird subkutan und zwar am Schweife der Tiere, 2—3 Handbreiten oberhalb der Schwanzquaste vorgenommen, wobei zwischen der Einverleibung der beiden Vakzins ein Zeitraum von 10—14 Tagen zu verstreichen hat. Einige andere, auf demselben Prinzip beruhende Impfverfahren unterscheiden sich von dem eben geschilderten zum Teil durch die Art der Herstellung des Vakzins, zum Teil durch den Ort der Applikation (Schultergegend), endlich auch durch die Zahl der Injektionen, die möglichst auf eine einzige beschränkt wird, was gewiß eine sehr dankenswerte Vereinfachung des Verfahrens darstellt. Auch mit Reinkulturen des Rauschbrandbazillus gelang es sowohl Kitt als Leclainche und Vallée günstige Impferfolge zu erzielen.

Um nur einen ungefähren Begriff von der Wirksamkeit der Rauschbrandimpfung zu geben, sei erwähnt, daß nach einer Statistik von Strebel gleichzeitig 129705 geimpfte und 234560 ungeimpfte Rinder auf dieselben infizierten Rauschbrandweiden getrieben wurden. Während nun von den ersteren 550 Stück, also **0,42 %** an Rauschbrand eingingen, fielen von den Ungeimpften 4136, d. i. **1,76 %** dieser Seuche zum Opfer, so daß also die Mortalität unter dem Einfluß der Vakzination auf weniger als ein Viertel abgesunken war.

Schutzimpfung gegen Schweinerotlauf.

Endlich mag in Kürze noch zweier weiterer aktiver Immunisierungsverfahren gedacht sein, welche mit lebenden Krankheitserregern operieren: die Impfung gegen Schweinerotlauf und gegen Rinderpest. Erstere erfolgt nach dem Vorgange von Pasteur mit einem Virus, das durch Kaninchen- bezw. Taubenpassage abgeschwächt wurde

und hat merkwürdigerweise nicht im Vaterlande ihres Entdeckers, sondern in Ungarn die größte Verbreitung gefunden. Zur Charakterisierung ihres Wertes sei erwähnt, daß in den Jahren 1886—1897 in Frankreich 118229 Schweine nach dieser Methode geimpft wurden, wobei nur 1992 Stück, d. i. 1,68 % an Rotlauf zugrunde gingen, während die Mortalität vor der Impfung ca. 20 % betragen hatte. Bemerkenswert ist jedoch, daß die Schutzimpfung nur bei resistenten, unveredelten Schweinerassen zu empfehlen ist, daß die Erfolge dagegen da, wo feinere Rassen gezüchtet werden, wie in Deutschland, weniger zuverlässige Resultate ergeben hat.

Schutzimpfung gegen Rinderpest.

Die Schutzimpfung gegen Rinderpest erfolgt, nach den Angaben von R. Koch mit Galle rinderpestkranker Tiere. Wie Kolle nachweisen konnte, ist der Erreger der Rinderpest in der Galle nicht etwa im abgeschwächten Zustand vorhanden, sondern vollvirulent, wird jedoch durch einstweilen noch nicht näher bekannte Bestandteile derselben, die der Galle normaler Tiere fehlen, an seiner allgemeinen Verbreitung gehindert. Der einzige Effekt der Impfung ist daher eine lokale harte Infiltration an der Applikationsstelle, die sich im Laufe weniger Wochen wieder zurückbildet, aber eine vollkommene Immunität hinterläßt.

Wir wollen es uns, mit Rücksicht auf die früher auseinandergesetzten Gründe, hier versagen, noch weiter auf diese interessanten Impfverfahren einzugehen und wollen uns vielmehr sofort der Betrachtung einiger für den Menschen außerordentlich wichtiger Immunisierungsmethoden zuwenden, die mit abgetöteten Bakterien arbeiten: nämlich der Schutzimpfung gegen Typhus, Cholera und Pest.

Typhusschutzimpfung.

Eine Vakzination gegen Typhus wird in unseren Gegenden wohl nur bei solchen Personen in Betracht kommen, die infolge ihres Berufes genötigt sind, sich häufiger in der Umgebung von Typhuskranken aufzuhalten und zu betätigen, wie Krankenwärter, Ärzte u. dgl., und auch dies nur in ausgesprochenen Epidemiezeiten. Dagegen hat sich in den Kolonialarmeen sowohl Englands, wie, seit Ausbruch des südwestafrikanischen Feldzuges, auch Deutschlands das intensive Bedürfnis nach einer wirksamen Typhusschutzimpfung geltend gemacht, und in der Tat sind solche Impfungen in beiden Heeren bereits in großem Umfange ausgeführt worden.

Wir wollen von den verschiedenen Impfverfahren, die im wesentlichen alle auf denselben Prinzipien beruhen, nur diejenigen beiden hier erwähnen, über welche die meisten praktischen Erfahrungen vorliegen: das sind die Methoden Wright und Pfeiffer und Kolle. Beide Methoden arbeiten mit Typhuskulturen, welche durch $1\frac{1}{2}$—2 stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet wurden; nur mit dem Unterschiede, daß Wright hierzu Bouillonkulturen benutzte, während Pfeiffer und Kolle den Agarkulturen wegen ihrer genaueren Dosierbarkeit den Vorzug gaben. Der auf seine Sterilität geprüfte, durch Zusatz von 0,3 % Phenol haltbarer gemachte Impfstoff wird am besten auf der Brust, und zwar in der Mitte zwischen Brustwarze und Schlüsselbein, injiziert, worauf sich meist nach 4—6 Stunden eine intensive, etwa handtellergroße Schwellung und Rötung der Haut in der Umgebung der Impfstelle bemerkbar macht, die jedoch in der Regel binnen 24 Stunden wieder verschwindet. Auch Allgemeinerscheinungen, Schüttelfrost, Temperatursteigerung, Mattigkeit, Erbrechen, wurden relativ häufig beobachtet, niemals sind jedoch trotz der großen Zahl von Menschen, die bisher diesem Impfverfahren unterworfen wurden, dauernde

Schädigungen der Gesundheit beobachtet worden. Übrigens sind die Reaktionserscheinungen nach der 2. und 3. Einspritzung erheblich geringer als nach der ersten Impfung.

Unter dem Einflusse dieser Injektion treten im Blutserum der Geimpften bakterizide Antikörper von großer Wirksamkeit auf, deren Anwesenheit wohl mit der erzielten Immunität in Beziehung gebracht werden darf.

Um nun eine Vorstellung von den Erfolgen der Typhusschutzimpfung zu bekommen, wollen wir hier eine Tabelle betrachten, die sich im wesentlichen an die von Wright in seiner Abhandlung „über Antityphusinokulationen" mitgeteilte Statistik anschließt, und die sich auf ca. 20000 Geimpfte und 150000 unter denselben Verhältnissen lebende Ungeimpfte bezieht.

A.

Zahl der Personen		Zahl der Typhusfälle		Zahl der Todesfälle	
geimpft	nicht geimpft	geimpft	nicht geimpft	geimpft	nicht geimpft
20 086	151 834	276	3927	42	957

B.

Von 100 Personen erkrankten		Von 100 Personen starben		Von 100 Erkrankten starben	
geimpft	nicht geimpft	geimpft	nicht geimpft	geimpft	nicht geimpft
1,37	2,58	0,20	0,63	15,2	24,3

Wie man aus dieser Zusammenstellung entnehmen kann, ist nicht nur die Morbidität und Mortalität an Typhus unter den Geimpften erheblich geringer gewesen als unter den nicht Geimpften, es hat vielmehr, wie aus dem dritten Stab der Tabelle B hervorgeht, auch die Letalität der Erkrankung unter dem Einfluß der Schutzimpfung wesentlich abgenommen, so daß der Verlauf des typhösen Prozesses sich viel milder anließ und seltener zum Tode führte, als dies sonst der Fall war. Besonders deutlich ist diese Tatsache auch aus einer kleinen Zusammenstellung von Kuhn zu entnehmen, die sich auf die Ergebnisse der Typhusschutzimpfung bei der südwestafrikanischen Schutztruppe bezieht, und nach der

bei den ungeimpften Typhuskranken
36,55 % leichte Fälle,
24,85 % mittelschwere Fälle,
25,80 % schwere Fälle,
12,80 % letale Fälle,

bei den geimpften Typhuskranken
50,13 % leichte Fälle,
25,88 % mittelschwere Fälle,
7,52 % schwere Fälle,
6,47 % letale Fälle

beobachtet wurden.

Ähnlich günstige Erfahrungen haben auch andere zuverlässige Beobachter gesammelt, so daß die Typhusschutzimpfung, besonders in Anbetracht ihrer vollkommenen Ungefährlichkeit, wohl in Zukunft noch eine große Rolle spielen dürfte. Die Dauer der erzielten Immunität wird von Wright auf mehr als drei Jahre geschätzt.

Cholera-schutz-impfung.

Auf genau den gleichen Prinzipien basiert auch die Choleraschutzimpfung, die in Indien bereits vor mehr als 10 Jahren von HAFFKINE, und zwar mit lebenden Kulturen, im großen Maßstabe durchgeführt worden war, aber erst durch KOLLE zu einer wissenschaftlich gut fundierten Methode ausgearbeitet wurde. HAFFKINE hatte, dem PASTEURschen Schema der Immunisierung folgend, zwei verschieden virulente Cholerakulturen (Vakzin I und II) zur Einspritzung benutzt; KOLLE dagegen bedient sich einer Agarkultur, deren Bakterienbelag in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und eine Stunde lang auf 58° erhitzt wird, um dann in der Menge von 2 mg unter die Haut gespritzt zu werden. Die lokalen und allgemeinen Reaktionserscheinungen, welche nach dieser Behandlung eintreten, sind ähnlicher Natur wie bei der Typhusschutzimpfung und nahmen niemals einen irgend bedrohlichen Charakter an. Ein großer Vorzug des KOLLEschen Verfahrens vor der HAFFKINEschen Methode liegt vor allem darin, daß man mit einiger einzigen Injektion auskommt, und daß die in praxi immerhin nicht unbedenkliche Manipulation mit lebenden virulenten Cholerakulturen vollkommen fortfällt. Bereits am zehnten Tag nach der Injektion zeigt das Blutserum der geimpften Personen das Maximum seiner bakteriolytischen Wirksamkeit, und behält dieselbe über ein Jahr lang bei. So lange ist ungefähr auch die Dauer des Impfschutzes zu veranschlagen.

Zur Bewertung der mit diesen Methoden erzielten Impferfolge wollen wir hier nur zwei Statistiken reproduzieren, deren eine sich auf das HAFFKINEsche Verfahren bezieht, während die andere die Schutzimpfung nach KOLLE betrifft, ohne daß wir ihnen irgend ein Wort der Erläuterung beizufügen genötigt wären.

A. Impfung nach HAFFKINE.

Epidemie in Cachar. Frühjahr 1895.

Zahl der Personen		Zahl der Erkrankungen		Zahl der Todesfälle	
geimpft	ungeimpft	geimpft	ungeimpft	geimpft	ungeimpft
2936	3276	3	47	2	20
—	—	0,10 %	1,43 %	0,06 %	0,61 %

B. Impfung nach KOLLE.

Epidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo 1902.

Zahl der Personen		Zahl der Erkrankungen		Zahl der Todesfälle	
geimpft	ungeimpft	geimpft	ungeimpft	geimpft	ungeimpft
77 907	825 287	47	1152	20	863
—	—	0,06 %	0,13 %	0,02 %	0,10 %

Auch von der Choleraschutzimpfung gilt das, was wir früher von der Typhusvakzination bemerkt hatten, daß sie nämlich in Europa nur zu Epidemiezeiten und bei besonders exponierten Personen am Platze sein dürfte, daß dagegen das Hauptfeld ihrer Wirksamkeit in den Tropen, speziell in Indien gelegen zu sein scheint, und daß sie sich voraussichtlich auch in den Armeen bewähren dürfte. Allerdings ist das statistische Material einstweilen noch nicht ausreichend, um zu einem abschließenden Urteile über die Cholera- und Typhusschutzimpfung zu gelangen.

Pestschutzimpfung. Ähnlich steht es mit der Bewertung der aktiven Pestimmunisierung. Auch auf diesem Gebiete hat sich Haffkine große Verdienste erworben und hat an einem bedeutenden Menschenmateriale in Indien reiche Erfahrungen gesammelt. Haffkine bereitet seinen Impfstoff aus 6 Wochen alten Pestbouillonkulturen, die durch Erhitzen auf 65° getötet werden, und zu 3—3$^1/_2$ ccm, eventuell auch noch in höheren Dosen (bis zu 20 ccm) unter die Haut gespritzt werden. Dagegen bevorzugt die deutsche Pestkommission auch hier wieder Agarkulturen. Als Dosis für den Erwachsenen gilt eine ganze Agarkultur, also, im Gegensatz zu den meisten anderen Impfverfahren, eine sehr erhebliche Quantität bakterieller Leibessubstanzen, die demgemäß auch recht heftige lokale Entzündungserscheinungen und hohes Fieber hervorruft.

Was nun die Wirkung der Pestvakzination betrifft, so begnügen wir uns mit der Anführung eines einzigen, allerdings sehr instruktiven Beispiels, das sich auf die in Hubli im Jahre 1898 ausgeführten Haffkineschen Impfungen bezieht, welche so gründlich und in so großem Stile betrieben wurden, daß zum Schlusse von den ca. 40 000 Einwohnern nur noch 603 ungeimpft geblieben waren.

	Geimpft			Ungeimpft		
	Zahl der Bevölkerung	Zahl der Todesfälle	Prozent	Zahl der Bevölkerung	Zahl der Todesfälle	Prozent
11. Mai bis 14. Juni 1898	2 854	1	0,03	44 573	47	0,10
15. Juni „ 21. Juni 1898	5 588	3	0,05	41 494	22	0,05
22. Juni „ 28. Juni 1898	8 443	1	0,01	39 042	29	0,07
29. Juni „ 5. Juli 1898	10 517	6	0,05	36 020	55	0,15
6. Juli „ 12. Juli 1898	13 263	6	0,04	33 255	34	0,10
13. Juli „ 19. Juli 1898	15 524	7	0,04	29 716	82	0,27
20. Juli „ 26. Juli 1898	19 697	15	0,07	24 112	100	0,41
27. Juli „ 2. Aug. 1898	22 676	16	0,07	21 031	140	0,66
3. Aug. „ 9. Aug. 1898	27 184	19	0,07	15 584	272	1,76
10. Aug. „ 16. Aug. 1898	29 756	61	0,20	10 685	386	3,61
17. Aug. „ 23. Aug. 1898	33 033	41	0,12	6 367	371	5,82
24. Aug. „ 30. Aug. 1898	34 116	28	0,08	4 094	328	8,01
31. Aug. „ 6. Sept. 1898	35 469	34	0,09	2 731	227	8,31
7. Sept. „ 13. Sept. 1898	37 292	46	0,12	1 116	138	12,36
14. Sept. „ 20. Sept. 1898	38 205	35	0,09	937	106	11,31
21. Sept. „ 27. Sept. 1898	38 712	20	0,05	603	58	9,61

Trotzdem sich also schließlich nur ein relativ kleiner Bruchteil der Bevölkerung der Impfung entzogen hatte, war doch die Anzahl der Pesttodesfälle unter den Ungeimpften absolut genommen weit

größer als unter den Geimpften, ein Befund, der sich natürlich auch in den Prozentzahlen der Mortalität außerordentlich deutlich ausspricht. Der günstige Einfluß der Schutzimpfung ist also nach dieser Zusammenstellung unverkennbar. Andererseits haben aber kritische Nachuntersucher mit Recht darauf hingewiesen, daß man in dieser und in anderen Statistiken HAFFKINES denn doch keinen zahlenmäßigen Ausdruck der tatsächlichen Verhältnisse erblicken dürfe, da es in den in Betracht kommenden Gegenden außerordentlich schwer halte, wirklich zuverlässiges statistisches Material zu gewinnen. Immerhin wird auch von diesen Forschern, u. a. von den Mitgliedern der indischen Pestkommission, die Wirksamkeit des Impfverfahrens keineswegs geleugnet. Der Impfschutz hält sicher einige Monate lang an, ist aber kein absoluter, da auch Geimpfte nicht selten an Pest erkrankten. —

Wrightsche Vakzinetherapie.

Endlich mögen hier noch einige Worte über die WRIGHTsche Vakzinetherapie Platz finden, deren Prinzip wir ja bereits in einem früheren Kapitel erörtert haben und die im großen und ganzen ja ebenfalls auf eine aktive Immunisierung hinausläuft. Wenn auch das Ideal der Vakzinetherapie darin bestehen würde, zur Behandlung jedes Krankheitsfalles den aus den Krankheitsprodukten isolierten eigenen Bakterienstamm (ein sogenanntes „Autovakzin") zu benutzen, so hat es sich doch aus naheliegenden Gründen für viele Fälle als praktisch erwiesen, fertige Vakzins in den Handel zu bringen. Meist werden diese Vakzins in der Weise hergestellt, daß die Bakterienkulturen unter fortgesetztem maschinellen Schütteln in Kochsalzlösung suspendiert, auf 60° erwärmt und dann mit $^1/_4$ Prozent Lysol versetzt werden. Durch ein besonderes Zählungsverfahren wird die Anzahl der Bakterien festgestellt, welche in der Volumeinheit der Aufschwemmung enthalten ist und hiernach die einzuspritzende Dosis des Vakzins bemessen. Nach einer Zusammenstellung von WOLFF-EISNER sind gegenwärtig folgende fertige Vakzins im Handel erhältlich:

1. Typhusvakzin (bisher nur zu präventiven Zwecken benutzt);
2. Colivakzin (bei Colisepsis, Colipyelitis, Colizystitis, Coliendometritis, Cholezystitis);
3. Staphylokokkenvakzin (bei Furunkulose, Akne, Sykosis, Osteomyelitis, Panaritien, Mastitis, chronischem Ekzem);
4. Streptokokkenvakzin (bei lokalisierten Streptokokkenerkrankungen, Erysipel, Phlegmone, besonders aber bei Mischinfektionen mit Tuberkulose);
5. Gonokokkenvakzin (bei chronischen gonorrhoischen Gelenksaffektionen, bei Gonokokkenkonjunktivitis);
6. Tuberkulinvakzin. Dasselbe besteht aus der KOCHschen Bazillenemulsion, die in minimalen Dosen injiziert wird. Während die käufliche Stamm-Emulsion der Höchster Farbwerke in 1 ccm 5 mg zerriebener Tuberkelbazillen enthält, enthält 1 ccm des WRIGHTschen Vakzins nur 0,0002—0,0005 mg. — Das Vakzin wird bei chronischen, lokalisierten, fieberfreien Tuberkulosen, bei Lupus, Scrophuloderma, Hauttuberkuliden usw. injiziert.)

Zahlenmäßige Angaben über die Wirksamkeit der WRIGHTschen Vakzinetherapie sind begreiflicherweise einstweilen noch schwer zu machen. Immerhin scheint es nicht zweifelhaft, daß sie bei manchen Infektionsprozessen chronischen Charakters ganz Vortreffliches leistet, und dies mag es rechtfertigen, wenn wir ihrer auch an dieser Stelle wenigstens in Kürze gedacht haben.

Tuberkulinbehandlung.

Bemerkt sei übrigens noch, daß die Anwendung der WRIGHTschen Vakzinetherapie auf die Tuberkulose nichts anderes als eine Modifikation der KOCHschen Behandlungsmethode mit Tuberkulin bezw. Neutuberkulin darstellt, die ja, nach den ersten scheinbaren Mißerfolgen, neuerdings von einer großen Anzahl von Ärzten wieder aufgenommen wurde und heute, wo man ihre Indikationen schärfer zu präzisieren gelernt hat und über die für sie geeigneten Fälle — fieberfreie, nicht durch Mischinfektionen komplizierte Frühstadien der Tuberkulose — genügende Erfahrungen sammeln konnte, bereits vielversprechende Heilungserfolge gezeitigt hat. Bei dem vorwiegend klinischen Interesse der Tuberkulintherapie können wir uns wohl auf diesen kurzen Hinweis beschränken, und wollen nur noch hinzufügen, daß neben dem „Alttuberkulin" (s. S. 28) und dem aus den zerriebenen Bazillenleibern durch Aufschwemmung in 50%igem Glyzerinwasser hergestellten „Neutuberkulin" noch eine Reihe anderer Bazillenextrakte, wie das LANDMANNsche Tuberkulol, Verwendung finden, welch letzteres aus virulenten Tuberkelbazillen durch fraktionierte, bei stufenweise ansteigenden Temperaturen vorgenommene Extraktion dargestellt wird und die verschiedenen in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe in möglichst unveränderter Form enthält. Im prinzipiellen Gegensatz zu diesen toxischen Tuberkulinpräparaten steht das in jüngster Zeit von GORDON warm empfohlene Endotin, das aus dem KOCHschen Alttuberkulin durch Vorbehandlung mit Alkohol, Xylol, Äther und Chloroform und schließlich Einwirkung von heißer verdünnter Lauge gewonnen wird und seine Darstellung dem Bestreben verdankt, die spezifisch wirksame Substanz möglichst von den nichtspezifischen Giftstoffen der Tuberkelbazillen zu befreien. Dementsprechend sollen bei der Endotinbehandlung alle toxischen Nebenerscheinungen, die bisher bei der Tuberkulintherapie beobachtet wurden, wie die fieberhafte Allgemeinreaktion, und die oft sehr lästigen subjektiven Symptome, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Herzklopfen usw. vollkommen wegfallen, obwohl die therapeutische Wirksamkeit des Endotins der des Alttuberkulins sogar beträchtlich überlegen sein soll. Freilich liegen bisher noch zu wenig Erfahrungen über dieses neue Präparat vor, um ein Urteil über dasselbe zu gestatten.

Hiermit wollen wir unsere Erörterungen über die Erfolge der aktiven Immunisierungsverfahren, natürlich ohne irgend auf Vollständigkeit Anspruch zu machen, beschließen, und wollen uns nun der Besprechung des passiven Impfschutzes zuwenden.

II. Passive Immunisierung.

Während wir nun bei den aktiven Immunisierungsmethoden, von der WRIGHTschen Vakzinetherapie und der KOCHschen Tuberkulinbehandlung abgesehen, kaum Gelegenheit fanden, von einem therapeutischen Effekt derselben bei bereits ausgebrochener Erkrankung zu sprechen, steht aus Gründen, die in einer früheren Vorlesung eingehend dargelegt wurden, bei der passiven Schutzimpfung vielfach das therapeutische Moment im Vordergrund des Interesses. Wir werden daher im folgenden, wo es notwendig ist, sowohl die prophylaktische wie die Heilwirkung der verschiedenen Immunsera, die zur passiven Immunisierung dienen, in gleicher Weise zu berücksichtigen haben.

Wir wollen an der sich von selbst ergebenden Einteilung der Sera in antitoxische und antibakterielle festhalten und mit der Besprechung der ersteren beginnen.

Die beiden antitoxischen Sera, die sich am meisten Eingang in die Praxis verschafft haben, sind bekanntlich das Diphtherie- und das Tetanusheilserum.

Diphtherieheilserum.

Über die Herstellung des fast ausschließlich vom Pferde gewonnenen Diphtherieheilserums, über seine Wertbestimmung und Prüfung haben wir bereits in dem Kapitel über die EHRLICHsche Toxinanalyse ausführlich gesprochen, so daß wir uns diesbezüglich hier sehr kurz fassen können. Das Heilserum wird von den verschiedenen Produzenten (in Deutschland sind es: die Höchster Farbwerke, die Scheringsche Fabrik in Berlin, Merck in Darmstadt und Rüete-Enoch in Hamburg; in Österreich das Wiener Serotherapeutische Institut, in der Schweiz das Berner Seruminstitut) meist in mehreren Sorten in den Handel gebracht, die sich durch die Zahl der in ihnen enthaltenen antitoxischen Immunitätseinheiten unterscheiden. So liefert beispielsweise die Firma Merck folgende Präparate:

Nr.	0	Orig.-Glas	(gelber	Umschlag)	=	200	I.-E.
„	1	„	(grüner	„)	=	600	„
„	2	„	(weißer	„)	=	1000	„
„	3	„	(roter	„)	=	1500	„
„	4	„	(violetter	„)	=	2000	„
„	6	„	(blauer	„)	=	3000	„

Zur Immunisierung reicht man erfahrungsgemäß mit der Einspritzung von 200—250 I.-E. vollkommen aus, nur muß, mit Rücksicht auf die rasche Vergänglichkeit des erzielten Impfschutzes, die Injektion zur Zeit der Ansteckungsgefahr alle 3 Wochen wiederholt werden.

Dagegen ist von größter Bedeutung, daß zu Heilzwecken von vornherein sehr große Serumdosen, am besten sogleich 1000 I.-E., ja in schweren Fällen sogar 1500—3000 I.-E. eingespritzt werden müssen, wobei man, um Zeit zu gewinnen, gut tut, nicht erst das Resultat einer bakteriologischen Untersuchung abzuwarten, sondern die Behandlung sofort nach ausgebrochener Erkrankung zu beginnen.

Prophylaktische Wirkung.

Über den Erfolg der prophylaktischen Serumeinspritzungen liegen derzeit nur relativ wenige umfangreichere Statistiken vor.

Immerhin scheinen die Resultate sehr ermutigende zu sein. So zitiert METSCHNIKOFF in seinem Buche „Über die Immunität bei Infektionskrankheiten“ einen Bericht von OUSPENSKY, nach dem im Gouvernement Woronesch in Rußland bei 738 Geimpften nur in 2.2% der Fälle Diphtherie auftrat „ein sehr günstiges Resultat, wenn man die große Ausdehnung der Krankheit in jener Gegend berücksichtigt“. Ferner erkrankten nach NETTER von 152 auf 50 Familien verteilten Kindern, von denen 99 prophylaktische Seruminjektionen erhalten hatten, kein einziges an Diphtherie, während in 39 anderen Familien, in denen die Kinder nicht geimpft wurden, 52 Erkrankungs- und 10 Todesfälle an Diphtherie vorkamen. Jedenfalls wird also die Schutzimpfung besonders da, wo viele Kinder dicht zusammengedrängt wohnen, imstande sein, Massenerkrankungen an Diphtherie wirksam zu verhindern.

Heilwirkung.

Dagegen ist das statistische Material über die Heilwirkung des Diphtherieserums ein geradezu kolossales, und wir wollen uns daher

auch hier, wie bisher, mit der Anführung einiger besonders prägnanter Beispiele begnügen.

Todesfälle an Diphtherie in deutschen Städten über 15000 Einwohner.

Jahr	Absolute Zahl der Todesfälle an Diphtherie	Auf 100000 Einwohner starben an Diphtherie	im Durchschnitt
1886	12 211	124	
1887	10 970	107	
1888	10 142	95	
1889	11 919	108	
1890	11 915	105	106
1891	10 484	84	
1892	12 365	97	
1893	16 557	130	
1894	13 790	101	
1895	7 511	53	
1896	5 262	43	44
1897	5 208	35	

Diese von KOSSEL herrührende Statistik lehrt, wie man sieht, in außerordentlich eindringlicher Weise, daß die Diphtheriesterblichkeit, die in den Jahren vor der Einführung der Serumtherapie in den größeren deutschen Städten durchschnittlich 106 pro mille betragen hatte, seit 1895 ganz erheblich abgesunken ist, und sich jetzt nur mehr auf 0,44 pro mille, also auf weniger als die Hälfte beläuft. Freilich, ob diese Verminderung der Mortalität tatsächlich auch in kausalem Zusammenhang mit der Einführung der Schutzimpfung steht, und ob sie nicht etwa nur durch ein zufälliges Nachlassen der Epidemie bedingt ist, das ist eine andere Frage, die auf Grund dieser und ähnlicher Statistiken nicht ohne weiteres beantwortet werden kann, weshalb denn auch die Gegner der Serumtherapie gerade hier mit ihrer Polemik eingesetzt haben. Allerdings ohne viel Glück; denn es konnte gezeigt werden, daß dieses Absinken der Diphtheriemortalität auch an dem Material einer großen Anzahl von Krankenhäusern zu beobachten ist, das sich zu einem sehr erheblichen Bruchteile gerade aus schweren Fällen zusammensetzte.

Vollkommen einwandfrei ist jedoch in dieser Beziehung die große Statistik von SIEGERT zu nennen, die sich u. a. auf etwa 37000 Fälle von operierten Larynxstenosen mit und ohne Serumbehandlung bezieht, also auf Erkrankungen schwersten Grades, deren Charakterisierung nicht etwa dem subjektiven Ermessen des Statistikers anheimgegeben war, sondern in der unabweisbar gewordenen Operation objektiv zum Ausdrucke kam.

Auch hier, wo also ein Einfluß eines milderen „Genius epidemicus" vollkommen ausgeschlossen ist, zeigt sich die Verminderung der Diphtheriesterblichkeit ungefähr in dem gleichen Ausmaße, wie bei der früher angeführten Statistik, so daß also kein Zweifel mehr bestehen kann, daß wir es hier wirklich mit einem glänzenden Erfolge der Serumtherapie zu tun haben. In der Tat sind denn auch die Stimmen der

Vor Einführung des Serums			Nach Einführung des Serums		
Zahl der Operierten	Zahl der Todesfälle	Prozent	Zahl der Operierten	Zahl der Todesfälle	Prozent
17 673	10 701	60,55	18 524	4828	35,70

Gegner in der letzten Zeit so ziemlich verstummt und der Wert des Diphtherieheilserums allgemein anerkannt. —

Einfluß des Zeitpunkts der Serumeinspritzung.

Wir wollen daher hier nur noch eine von DIEUDONNÉ herrührende, wichtige Zusammenstellung reproduzieren, welche die bereits von uns bei anderer Gelegenheit besprochene Tatsache in ausgezeichneter Weise illustriert, daß die Erfolge der Serumtherapie um so günstiger sind, je früher die erkrankten Kinder zur Behandlung kommen.

Statistiker	Zahl der behandelten Fälle	Sterblichkeit in Prozent						
		bei Behandlung der Erkrankung am						nach dem
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	6. Tag
WELCH	1498	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7
Sammelforschung d. Americ. Pädic. Soc.	5794	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—
HILBERT	2428	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2
Sammelforschung d. Österr. Sanitätswesens	1103	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,2
Sammelforschung d. Kaiserl. Ges.-Amts	9581	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9

Diese Tabelle bedarf wohl keiner besonderen Erläuterung und bildet sicher ein wertvolles indirektes Argument für die Wirksamkeit des Heilserums, die sich übrigens auch der unbefangenen ärztlichen Beobachtung mit überzeugender Kraft aufgedrängt hat, wenn es freilich im einzelnen Falle manchmal schwierig sein kann, zu einem klaren Urteil über den Effekt der Serumeinspritzung zu gelangen. Immerhin wird besonders die Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses, die rasche Abstoßung der diphtheritischen Membranen und die Beschränkung des Fortschreitens der Entzündung hervorgehoben, während eine Einwirkung auf das Auftreten von postdiphtheritischen Lähmungen sicher nicht besteht.

Tetanusheilserum.

Leider lauten die therapeutischen Erfolge, die mit dem Tetanusheilserum erzielt wurden, bei weitem weniger günstig. Das Tetanusserum wird in Deutschland von den Höchster Farbwerken, von Siebert und Ziegenbein in Marburg und von Merck in Darmstadt, in Österreich von dem Wiener Serotherapeutischen Institut, in der Schweiz von dem Berner Seruminstitut hergestellt und in den Handel gebracht und zwar sowohl in flüssiger wie in fester Form. Das feste Präparat, das den Vorteil großer Haltbarkeit besitzt, kann nicht nur gelöst und zu Einspritzungen benutzt, sondern auch als Streupulver auf infizierte Wunden gebracht werden. Als einfache Heildosis sind nach v. BEHRING beim Menschen wie beim Pferde, das ja bekanntlich der tetanischen Infek-

tion sehr häufig zum Opfer fällt, etwa 100 Antitoxineinheiten anzusehen, wobei bemerkt sei, daß eine A.-E. imstande ist, 40000000 tödlicher Dosen des Tetanusgiftes für Mäuse zu neutralisieren. Dagegen reicht man für prophylaktische Injektionen gewöhnlich mit 20 Tetanus-A.-E. aus.

Schutzwirkung.

Die Schutzimpfung gegen Tetanus hat nun bei Pferden, Schafen und Ziegen, wo sie besonders von Nocard im Großen angewendet wurde, sehr zuverlässige und günstige Resultate ergeben, indem z. B. von 2705 Tieren, die nach einem chirurgischen Eingriff (Kastration) oder nach einer zufälligen Verletzung passiv immunisiert worden waren, nur ein einziges Pferd leicht erkrankte, während gleichzeitig bei den nicht geimpften Tieren 259 Fälle von Tetanus zur Beobachtung kamen. Auch beim Menschen wird daher die prophylaktische Impfung bei Verletzungen, die erfahrungsgemäß oft zur Tetanusinfektion Veranlassung geben, als aussichtsreich bezeichnet werden müssen, und es wird in der Tat auch bereits von verschiedener Seite über günstige Ergebnisse berichtet.

Heilwirkung.

Dagegen sind, wie schon angedeutet, die Erfolge der Serumtherapie im allgemeinen wenig erfreuliche. So starben nach dem preußischen Veterinär-Sanitätsbericht von den im Jahre 1897 behandelten Pferden 70,9 % an Tetanus. Für den Menschen existieren nun zwar, wie die folgende kleine Zusammenstellung lehrt, einige weniger trostlose Statistiken, aber dieselben bieten doch Mortalitätszahlen dar, wie sie auch vor Anwendung der Serumtherapie von einzelnen Forschern beobachtet wurden, so daß es außerordentlich schwer ist, zu einem klaren Urteil zu gelangen. Dazu kommt noch, daß diese relativ günstigen Zusammenstellungen sich lediglich auf die in der medizinischen Literatur niedergelegten Fälle von Tetanus beziehen, wobei es ganz selbstverständlich ist, daß mehr Fälle von Heilungen als von tötlichem Verlaufe zur Veröffentlichung gelangten. Überdies existieren auch Statistiken aus einigen großen Krankenhäusern, nach denen die Mortalität trotz energischer Serumbehandlung doch noch immer mehr als 80 % betrug, so daß also die Hoffnungen, die man derzeit auf die Serumtherapie des Tetanus zu setzen berechtigt ist, jedenfalls nicht zu hoch gespannt werden dürfen.

Stellt man übrigens aus den beiden nachstehenden Tabellen diejenigen mit Serum behandelten bezw. nicht behandelten Tetanusfälle nebeneinander, welche ungefähr gleichlange Inkubationsdauer (nämlich 1 bis 10 Tage) aufzuweisen hatten, also ungefähr gleich schweren Intoxikationen entsprachen, so erhält man für die ersteren etwa 49,8 % Mortalität, für die nicht behandelten Fälle dagegen 96,1 %, was also immerhin einen gewissen therapeutischen Effekt der Serumbehandlung erkennen läßt.

A. Behandlung ohne Serum.

Statistiker	Inkubationsdauer	Zahl der Fälle	Todesfälle	Prozent
Friedrich (1837) . .	?	252	133	53
Curschmann (1889) .	?	912	407	44,6
Poland	1—10 Tage	—	—	96,7
Richter (1877) . .	6—10 Tage	224	214	95,6

B. Behandlung mit Serum.

Statistiker	Inkubationsdauer	Zahl der Fälle	Todesfälle	Prozent
Köhler (1898) . .	1—10 Tage	48	21	43,8
	11 Tage und mehr	27	5	18,6
Tsuzuki (1900) . .	1—10 Tage	39	21	53,8
	11 Tage und mehr	12	3	25,0

Man wird sich daher durch die mannigfaltigen Mißerfolge im gegebenen Falle nicht abhalten lassen dürfen, von dieser gewiß rationellen Therapie Gebrauch zu machen und wird jedenfalls trachten müssen, möglichst frühzeitig große Dosen von Antitoxin in den vergifteten Organismus einzuführen, wobei die intravenöse, intraneurale und vor allem die spinale Applikationsweise, wie die günstigeren Erfolge der letzten Zeit lehren, besonderen Vorzug verdienen dürfte.

Dysenterieheilserum.

Auch des Dysenterieheilserums müssen wir an dieser Stelle gedenken, nachdem die ursprüngliche Annahme, es handle sich bei demselben lediglich um antibakterielle Wirkungen, auf Grund der Untersuchungen von Kraus und Dörr fallen gelassen werden mußte und festgestellt worden war, daß dieses Serum seine Heileffekte sicher auch seinem beträchtlichen Antitoxingehalte verdankt. Die erste praktische Anwendung in größerem Maßstabe hat das Dysenterieheilserum in Japan durch den Entdecker des Ruhrbazillus, Shiga gefunden. Die dort im Verlauf einer schweren Epidemie erzielten Erfolge waren verhältnismäßig recht günstige, indem die Krankheitsdauer bei den mit Serum behandelten Fällen, die in Heilung übergingen, von ca. 40 auf durchschnittlich 25 Tage herabgesetzt wurde und die Mortalität prozentuell nur ein Drittel von derjenigen betrug, welche bei den lediglich medikamentös behandelten Kranken beobachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse hatten auch Kruse, Rosenthal und andere Forscher zu verzeichnen. Nachdem nun, wie erwähnt, die Grundlage der Serumtherapie der Ruhr durch Kraus und Dörr auf eine neue Basis gestellt worden war und man in bewußter Weise darauf ausgehen konnte, möglichst hochwertige antitoxische Dysenteriesera herzustellen, haben sich die Erfolge noch bei weitem günstiger gestaltet, so daß die Mortalität von 10—50% auf 2—5% herabgedrückt werden konnte. Besonders vorteilhaft erwies sich dabei mit Rücksicht auf die Existenz verschiedener Varietäten des Dysenteriebazillus (Typus Shiga-Kruse, Flexner, Y-bazillus) die auch bei einer und derselben Epidemie nebeneinander auftreten können, die Verwendung von polyvalenten Heilseren, wie sie z. B. Shiga neuerdings hergestellt und auch bereits im Großen angewendet hat. Nur nebenbei sei erwähnt, daß durch die Wirkung des Antitoxins gerade die quälendsten Symptome der Ruhr, der Tenesmus und die Durchfälle, die mit Sicherheit als Giftwirkungen zu deuten sind, binnen kürzester Zeit zum Verschwinden gebracht werden.

Wir wollen auf die übrigen, weniger wichtigen antitoxischen Sera, die sich gegen das Gift des Bac. botulinus, des Erregers gewisser Fleischvergiftungen, ferner gegen das Schlangengift und gegen bestimmte andere Toxine richten hier nicht näher eingehen, sondern sie nur erwähnen, um uns sofort den antibakteriellen Heilseris zuzuwenden.

Da die bisherigen Versuche einer Serumbehandlung des Typhus und der Cholera keine nennenswerten praktischen Erfolge aufzuweisen haben, so können wir sie mit Stillschweigen übergehen. Dagegen erheischt das Pestheilserum eine, wenn auch kurze Besprechung.

Pestheilserum.

Das Pestheilserum wird entweder, wie dies in den Seruminstituten zu Bern und Paris geschieht, nach dem Vorgange von Yersin durch Immunisierung von Pferden mit abgetöteten und lebenden Pestkulturen gewonnen, oder aber nach Lustig mit Hilfe eines aus den Pestkulturen durch Alkaliextraktion dargestellten Nukleoproteides bereitet. Das Yersinsche Serum ist seiner Hauptwirkung nach wohl sicher als bakterizid zu betrachten, während dem Lustigschen Pestheilserum auch geringe antitoxische Eigenschaften zugeschrieben werden.

Beide Arten des Pestserums haben nun sowohl im Laboratoriumsexperimente wie in praxi eine ausgedehnte Anwendung und Prüfung erfahren, wobei sich jedoch leider bei weitem nicht so günstige Resultate ergeben haben, als im Interesse der Menschheit zu wünschen gewesen wäre. Zwar war bei den an über 500 Tieren ausgeführten Versuchen von Kolle und Martini eine spezifische Serumwirkung insofern nicht zu verkennen, als bei Verwendung

von Pariser Serum . .	31%
von normalem Serum .	7%
und ohne Serum . . .	0%

der mit Pest infizierten Tiere mit dem Leben davon kamen; wurden jedoch diejenigen Versuche ausgeschaltet, bei welchen die Serumeinspritzung vor der Infektion vorgenommen worden war, wurde also die Heilwirkung des Serums allein in Betracht gezogen, so überlebten

von den mit Pestserum behandelten Tieren nur	13,1%
von den mit normalem Serum behandelten . .	5,7%
und von den unbehandelten Kontrollen . . .	0,0%.

Noch ungünstiger gestalteten sich die Versuchsergebnisse, wenn auch von jenen Fällen abgesehen wurde, bei welchen nur wenig virulentes Pestmaterial zur Infektion verwendet worden war, obwohl auch hier ein gewisser Einfluß des Serums auf den Krankheitsverlauf nicht geleugnet werden konnte. Niemals gelang es jedoch, ein Tier, das bereits schwere Krankheitserscheinungen aufwies, selbst durch die größten Serummengen zu retten.

Ganz analog sind nun auch die in Indien am Menschen gesammelten Erfahrungen ausgefallen, und die indische Pestkommisson hat sich auf Grund ihrer überaus sorgfältigen und eingehenden Erhebungen und Beobachtungen dahin ausgesprochen, daß sowohl das Lustigsche wie das Yersinsche Heilserum zwar einen günstigen Einfluß auf den klinischen Verlauf der Pest erkennen lasse, daß die Erfolge jedoch keineswegs so schlagende seien, wie etwa beim Diphtherieheilserum.

Trotzdem wird man sich wohl, bei dem Fehlen jeder anderen therapeutisch wirksamen Maßregel, nicht davon abschrecken lassen dürfen, an der Vervollkommnung der Serumgewinnung weiterzuarbeiten, zumal ja eine präventive Schutzimpfung durchaus nicht aussichtslos erscheint, wenn auch die so erzielte Immunität nachweislich nur wenige Tage anhält. —

Auch gegen die Streptokokken und Pneumokokken hat man

Immunsera hergestellt, die bereits im größeren Umfange beim Menschen Anwendung gefunden haben.

Streptokokkensera.

Was zunächst die Streptokokkensera betrifft, so kann man zwei prinzipiell voneinander verschiedene Typen derselben unterscheiden: Der eine Typus, welchem u. a. das MARMOREKsche und das ARONSONsche Serum angehören, wird mit Hilfe von Streptokokkenstämmen gewonnen, die durch wiederholte Passagen durch den Organismus eines empfänglichen Tieres — z. B. der Maus — auf einen hohen Grad von Tierpathogenität gebracht wurden. Der andere Typus dagegen, welcher durch das TAVELsche, MOSERsche und MENZERsche Serum und einige andere weniger wichtige Präparate repräsentiert wird, wird durch Immunisierung mit solchen Stämmen erzeugt, die möglichst direkt und ohne Einschaltung von Tierpassagen aus dem menschlichen Organismus gezüchtet wurden, daher, wie man annehmen muß, menschenpathogen sind, nicht selten aber Tieren gegenüber jede Virulenz vermissen lassen. Es ist leicht zu ersehen, daß man mit der Verwendung derartiger menschenpathogener Streptokokken zur Herstellung des Immunserums die Hoffnung verbindet, daß die erzielten Antikörper sich gerade mit besonderer Spezifität gegen die Wirksamkeit dieser Stämme richten würde, eine Annahme, die eine gewisse Verschiedenheit zwischen den tierpathogenen und menschenpathogenen Kettenkokken als wahrscheinlich voraussetzt.

Übrigens hat man, um Sera von möglichst vielseitiger Wirksamkeit, also polyvalente Sera zu erhalten, nach dem Vorgang von ARONSON, BESREDKA und RUPPEL auch mit Gemischen von Menschenstreptokokken und Passagestämmen immunisiert, und damit einen 3. Typus von Antistreptokokkenseren geschaffen.

Ist eine Prüfung des Heil- und Schutzwertes bei der ersteren Gruppe von Seren im Tierversuche mit großer Leichtigkeit und Präzision ausführbar, indem man ja nur festzustellen hat, welche Serummenge erforderlich ist, um etwa Mäuse gegen die 24 Stunden nach der Serumeinspritzung erfolgende Infektion mit einer sicher tödlichen Streptokokkendosis zu schützen, so ist begreiflicherweise bei den Präparaten des zweitgenannten Typus infolge der geringen Tiervirulenz der vom Menschen stammenden Streptokokken eine genaue Orientierung über ihren Wirkungswert ganz unmöglich oder doch wenigstens außerordentlich unsicher, ein Umstand, der gewiß der praktischen Anwendung dieser Sera recht hinderlich im Wege steht.

Andererseits darf man aber auch mit gewisser Berechtigung Zweifel hegen, ob Sera, die, wie diejenigen des Typus I, mit tierpathogenen Stämmen hergestellt wurden, überhaupt auf die menschenpathogenen Streptokokken eine Wirkung auszuüben imstande sind, so daß also die Grundlagen, auf denen die Serumtherapie der Streptokokkenerkrankungen des Menschen bisher ruht, noch als recht unsichere bezeichnet werden müssen.

Leider hat aber auch die praktische Prüfung dieser Sera am Krankenbette bisher wohl noch keine Resultate ergeben, die zu einem endgültigen Urteil über ihren Wert berechtigen könnten. Denn bei dem überaus wechselnden Verlauf und der so verschiedenen Prognose der Streptokokkenerkrankungen ist eine sichere Entscheidung darüber, ob die Serumtherapie im gegebenen Falle wirklich einen spezifischen Erfolg gehabt habe, nur mit größter Vorsicht und mit einer Reserve zu treffen, welche erfahrungsgemäß nicht alle Ärzte imstande sind, sich bei

der Prüfung neuer Mittel und Methoden aufzuerlegen. Daher ist auch eine Statistik, die ja, wie wir an einer ganzen Reihe von Beispielen bereits gesehen haben, bei anderen Erkrankungen ausgezeichnete Aufschlüsse über den Wert der Immuntherapie zu geben vermochte, bei den Streptokokkenaffektionen nur auf Grund eines sehr umfangreichen und kritisch gesichteten Materials möglich, das derzeit noch nicht vorzuliegen scheint. Immerhin soll aber nicht verschwiegen werden, daß manche nüchterne Praktiker doch von der Serumtherapie deutliche Erfolge gesehen haben, so daß sie also durchaus nicht als aussichtslos bezeichnet werden kann, und jedenfalls verdient, weiter ausgebaut und auf sicherere Grundlagen gestellt zu werden. Hat doch die Prüfung des Aronsonschen Serums im Tierversuche ganz hervorragende schützende Wirkungen ergeben, die z. T. auf direkt bakterizide, z. T. aber auch auf phagozytosebefördernde („opsonische") Eigenschaften desselben zurückzuführen waren, und jedenfalls zu der Hoffnung berechtigen, daß sich auch beim Menschen mit irgend einem in zweckmäßiger Weise gewonnenen Streptokokkenserum ähnliche Erfolge erzielen lassen werden.

Pneumokokkensera.

Auch über die Wirksamkeit der von einer ganzen Reihe von Forschern hergestellten Pneumokokkensera läßt sich zurzeit ein abschließendes Urteil noch nicht gewinnen. Sie wurden nicht nur zur Therapie der kroupösen Pneumonie, sondern in letzter Zeit besonders von Römer auch zur Behandlung des gleichfalls durch Pneumokokken hervorgerufenen Ulcus serpens corneae herangezogen, und ergaben in den Händen der verschiedenen Beobachter im allgemeinen ziemlich widersprechende Resultate. Sowohl bei Ulcus serpens wie bei Pneumonie wird die Wirkung meist als eine unsichere und unvollkommene beschrieben, wenn auch in manchen Fällen ein unverkennbarer günstiger Einfluß verzeichnet wird. Jedenfalls dürfte es mit der von Römer angekündigten „Vollendung der Serumtherapie des Ulcus serpens" einstweilen noch gute Wege haben. Doch muß Römers Versuch, bei der Beurteilung des Heileffektes seines Serums die Virulenz der im einzelnen Falle aus dem Kornealgeschwüre gezüchteten Pneumokokken zugrunde zu legen, immerhin als wichtiger methodischer Fortschritt begrüßt werden. Von einer Wiedergabe statistischer Daten können wir hier wohl ebenso wie bei dem Streptokokkenserum mit Recht absehen, da ja bei Erkrankungen, die so oft spontan eine plötzliche günstige Wendung nehmen und so außerordentlich verschiedenen Verlauf zeigen, nur ganz große Zahlenreihen beweisend wirken können.

Meningokokkenserum.

Im Gegensatz zu den eben besprochenen beiden Serumarten hat das Meningokokkenheilserum, das besonders von Kolle und Wassermann, von Jochmann, Ruppel, Flexner hergestellt wurde und u. a. von Merck in Darmstadt und von den Höchster Farbwerken in

Beobachter	Zahl der behandelten Fälle	Mortalität der Behandelten	Mortalität der nicht Behandelten
Flexner-Jobling . .	400	25 %	58—80 %
Dünn	40	22,5 %	—
Dopter	402	16,44 %	65 %
Levy	164	18,29 %	—
Netter	68	23,5 %	48,5 %
Vaillard	24	16,6 %	66,6 %

den Handel gebracht wird, in praxi bereits recht erfreuliche Erfolge gezeitigt. Vorstehende kleine Zusammenstellung, die natürlich durchaus keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen will, mag einen ungefähren Begriff von der Leistungsfähigkeit des Meningokokkenserums geben.

Levy, der Gelegenheit hatte, das Heilserum in Essen systematisch anzuwenden, hat ferner die folgenden äußerst wichtigen und instruktiven Daten publiziert:

Meningitisfälle in Essen (1907).

1. bei systematischer intralumbaler Behandlung	17	mit 2	Todesfällen	= 11,76 %
2. bei unvollkommener (subkutaner) Behandlung mit unzureichenden Dosen	6	„ 3	„	= 50 %
3. bei Behandlung ohne Serum . .	14	„ 11	„	= 78,57 %

Aus dieser Tabelle geht mit großer Deutlichkeit die auch von anderer Seite energisch betonte Forderung hervor, das Serum in nicht zu kleinen Dosen (20—40 ccm) und zwar in den Duralsack einzuspritzen, da die subkutane Applikationsweise viel weniger günstige Resultate ergibt.

Über die Wirkungsweise des Meningokokkenserums besteht derzeit noch keine Einigkeit unter den Immunitätsforschern, indem die einen sie auf bakteriolytische Ambozeptoren beziehen, andere, wie Neufeld, sie auf spezifische Bakteriotropine zurückführen, während Kraus und Dörr an antitoxische Wirkungen denken. Dementsprechend hat man auch die Wertbemessung des Meningokokkenserums in verschiedener Weise durchzuführen gesucht, da das direkte Tierexperiment wegen der schwankenden Virulenz der Meningokokken zu unzuverlässige Resultate ergab. Am meisten Beachtung dürfte von den vorgeschlagenen Prüfungsverfahren wohl die Methode von Kolle und Wassermann verdienen, die auf der Bordet-Gengouschen spezifischen Komplementbindung beruht.

Schließlich wollen wir noch in Kürze der Immunsera gegen **Schweineseuche und Schweinerotlauf** Erwähnung tun.

Immunserum gegen Schweineseuche.

Während man sich lange Zeit hindurch vergeblich bemüht hatte, gegen die Schweineseuche ein sicher wirksames Präventivserum zu erzeugen (de Schweinitz, Beck, Schreiber), gelang es Wassermann und Ostertag nach umfangreichen Vorstudien endlich diesem Ziele näher zu kommen, und zwar auf Grund der Erkenntnis, daß nur ein polyvalentes Serum hier Aussicht auf Erfolg haben könne. Die genannten Forscher immunisieren zur Erzeugung ihres Serums mit einer großen Anzahl verschiedener Stämme des Bacillus suisepticus, und zwar derart, daß die einzelnen, zu diesen Versuchen dienenden Pferde nicht alle, sondern nur eine bestimmte Anzahl der betreffenden Stämme injiziert erhalten. Die gewonnenen Einzelsera werden dann miteinander gemischt, um auf diese Weise möglichst verschiedenartige Immunkörper, die den verschiedenen Varianten der Hogcholerastämme entsprechen, in dem Präparate zu vereinigen.

Praktische Versuche mit diesem polyvalenten Immunserum haben nun tatsächlich sehr günstige Resultate ergeben, indem z. B. von 3681 Ferkeln und 798 älteren Schweinen, die geimpft worden waren,

nur 8,4% Ferkel u. 0,4% ältere Tiere zugrunde gingen,
„ 0,6% „ „ 0,8% „ „ notgeschlachtet werden mußten,
„ 6,3% „ „ 0,8% „ „ Kümmerer wurden,
während 84,7% „ „ 96 % „ „ gesund blieben.

Wenn auch die Verluste vor der Einführung der Impfung meist nicht zahlenmäßig bestimmt worden waren, so konnte hiernach doch nicht der geringste Zweifel bestehen, daß ihr Erfolg sich ganz überraschend günstig gestaltet hatte, zumal, wenn man bedenkt, daß ja auch von normalen Ferkeln nicht 100% aufgezogen werden können, und daß in vielen Fällen der oben reproduzierten Statistik von Wassermann und Ostertag bei den zugrunde gegangenen Impflingen keine Sektion gemacht wurde, weshalb denn noch ein Teil der verendeten Tiere als nicht an Schweineseuche gestorben in Abzug gebracht werden muß.

Immunserum gegen Schweinerotlauf.

Was endlich die Heilsera gegen Schweinerotlauf betrifft, so sind auch über ihre Wirksamkeit die Akten noch nicht vollkommen geschlossen, eine Tatsache, die wohl z. T. mit der verschiedenen Wertigkeit der in den Handel gekommenen Präparate zusammenhängt. Immerhin wird aber dem Serum, vor allem dem „Prenzlauer“, dem „Landsberger“ und dem „Höchster Serum“ (dem sog. Susserin), von manchen Seiten eine ganz hervorragende kurative Wirkung zugeschrieben, die sich selbst noch in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung äußern und über 80% Heilungen erzielen soll; auch soll das Serum, wenn es nach Ausbruch der Seuche auf die noch gesunden Tiere verimpft wird, imstande sein, die Weiterverbreitung der Epidemie mit Sicherheit zu verhüten.

Hiermit wollen wir die summarische Besprechung der Erfolge der passiven Immunisierungsverfahren verlassen, um uns, dem zum Eingang dieser Vorlesung gesteckten Ziele entsprechend, noch einer kurzen Betrachtung der kombinierten Schutzimpfungsmethoden zuzuwenden.

III. Kombinierte Immunisierung.

Wie wir bereits ausgeführt haben, bezweckt die Kombination von passiver und aktiver Immunisierung, die Vorteile beider Verfahren zu vereinigen und möglichst rasch hohe Immunitätswerte von langer Dauer zu erreichen. Dies geschieht im allgemeinen dadurch, daß zuerst eine Einspritzung von hochwirksamem Immunserum gegeben wird, der man dann nach einer Reihe von Tagen eine Injektion von Bakterienmaterial folgen läßt, welche erst eine dauerhafte aktive Immunität hervorruft.

Schweinerotlauf.

Dieses Verfahren, das man in Frankreich sehr treffend als Serovakzination bezeichnet, hat z. B. Lorenz bei der Bekämpfung des Schweinerotlaufs mit nicht ungünstigem Erfolge verwendet, indem von 14320 Schweinen, welche im Jahre 1899 in Posen in dieser Weise behandelt wurden, nur 23, also 0,16% an Impfrotlauf eingingen, und indem ferner nach einer Statistik von Joest und Helfers, die sich auf 217376 Impfungen erstreckte, nur 0,042% der Tiere im Anschluß an die Einspritzung der lebenden Kultur erkrankten und nur 0,058% trotz der Schutzimpfung nachträglich an Rotlauf zugrunde gingen.

Maul- und Klauenseuche.

Löffler und Frosch haben dann ihr auf ähnlichen Prinzipien basierendes Verfahren der Immunisierung gegen Maul- und Klauenseuche ausgearbeitet, bei welchem ein unter dem Namen Seraphthin in den Handel gebrachtes Gemisch von infektöser Lymphe mit Immun-

serum zur intravenösen bezw. intramuskulären Einspritzung benützt wird. Obwohl es den genannten Forschern auf diese Weise in der Tat gelang, hohe Grade von Immunität zu erzielen, so hat sich die Methode doch leider in praxi nicht genügend bewährt, und zwar deshalb, weil die Virulenz der verwendeten Lymphe ganz außerordentlichen Schwankungen unterlag, derart, daß bei zu hoher Virulenz des Impfstoffes statt der erhofften Immunität eine schwere Erkrankung resultierte, während bei zu geringer Virulenz wieder der erzielte Impfschutz zu unzuverlässig war, weshalb denn das Verfahren einstweilen als aufgegeben gelten kann.

Rinderpest.

Dagegen hat die von KOLLE und TURNER eingeführte Simultanimpfung gegen Rinderpest ganz ausgezeichnete Erfolge aufzuweisen. Dieselbe wird in der Weise gehandhabt, daß Immunserum und Virus, letzteres in Form von Rinderpestblut, zwar gleichzeitig, aber nicht gemischt, sondern getrennt, an verschiedenen Körperstellen eingespritzt werden, worauf der größte Teil der geimpften Tiere mit vorübergehender Temperatursteigerung reagiert und eine lang andauernde Immunität erwirbt, während nur etwa 1 % Impfverluste zu beklagen sind. Von 9077 in der Kapkolonie nach der Simultanmethode behandelten Tieren gingen nachträglich nur 128 = 1,4 % an Rinderpest zugrunde, wogegen die Mortalität in einer nicht vorbehandelten Herde niemals wesentlich unter 85 % zu sinken pflegte, ein Erfolg, der der Methode auch bei den viele Hunderttausende von Rindern umfassenden Impfungen in Rhodesia und im Sudan treu geblieben ist. — Die Simultanmethode hat sich somit neben der bei den aktiven Immunisierungsverfahren beschriebenen KOCHschen Gallenmethode vollkommen bewährt: wird die letztere besonders zu Beginn der Epidemien, wo noch keine immunisierten Tiere für die Serumgewinnung zur Verfügung stehen, ihre Hauptrolle spielen, so wird bei weiterer Ausbreitung und längerem Anhalten der Seuche das KOLLE-TURNERsche Verfahren in seine Rechte treten, und der vereinten Wirkung der beiden Methoden dürfte es bei systematischer Anwendung gelingen, binnen kurzer Zeit der verheerenden Seuche unter dem Rindvieh Herr zu werden. Auch zur Bekämpfung der in Südfrankreich und besonders in Algier und Tunis verbreiteten und gefürchteten Seuche der Schafpocken hat sich ein kombiniertes Immunisierungsverfahren, eine Serovakzination, wie es scheint, vortrefflich bewährt, und das gleiche dürfte von dem neuerdings von WASSERMANN und OSTERTAG angewendeten Verfahren der kombinierten Schutzimpfung gegen Schweineseuche gelten, die der präventiven Serumeinspritzung zweifellos überlegen zu sein scheint.

Milzbrand.

Endlich mag noch erwähnt werden, daß SOBERNHEIM auch gegen Milzbrand ein Simultanverfahren ausgearbeitet und damit bei Rindern, Pferden und Schafen bemerkenswerte Resultate erzielt hat.

Damit wollen wir die Aufzählung der einzelnen Immunisierungsmethoden, die vielleicht schon das zulässige Maß etwas überschritten hat, beschließen, in der Hoffnung, es möge uns gelungen sein darzulegen, daß zwar noch auf manchen Gebieten der Immunitätstherapie angestrengte Arbeit und mühevolle Untersuchungen notwendig sein werden, um zum Ziele zu gelangen, daß aber doch schon viel Großes erreicht wurde und daß wir daher mit berechtigten Erwartungen der weiteren Entwicklung der Immunitätsforschung entgegensehen dürfen.

Literatur.

PEIPER, Die Schutzpockenimpfung. Urban und Schwarzenberg, 1901.
MARX, Lyssaimmunität. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV, 1904.
v. BEHRING, Beitr. zur experim. Ther., H. 5; Zeitschr. f. Tiermed., Bd. VI.
CORNET und MEYER, Immunität bei Tuberkulose. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
EBER, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XLIV, 1907; Bd. XLII, Ref., 1908.
SOBERNHEIM, Immunität bei Milzbrand. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
HUTYRA, Ung. Vet.-Ber., zitiert nach Baumgartens Jahresber., 1901.
LECLAINCHE et NOCARD, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, Masson et Cie., 1903.
KITT, Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
PREISZ, Immunität beim Rotlauf der Schweine. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
SOBERNHEIM, Immunität bei Typhus. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
LENTZ, Immunität bei Typhus. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
WRIGHT, Über Antityphusinokulationen. G. Fischer, Jena.
Ders., A short treatise on Antityphoidinoculation. Westminster 1904.
DIEUDONNÉ, Immunität bei Pest. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
HETSCH, Choleraimmunität. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
MURATA, Zeitschr. f. Bakt., Bd. XXXV.
METSCHNIKOFF, Die Immunität bei Infektionskrankheiten. Übersetzt von J. Meyer, Jena 1902.
WERNICKE, Immunität bei Diphtherie. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
v. LINGELSHEIM, Immunität bei Tetanus. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
KRAUS und DOERR, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LV; Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 30.
ROSENTHAL, Zentralbl. f. Bakt., 1904.
LENTZ, Immunität bei Ruhr. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
KRUSE, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 8 und 9.
v. LINGELSHEIM, Streptokokkenimmunität. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
KOLLE und OTTO, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XL.
KOLLE und MARTINI, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 1—4.
WEICHSELBAUM, Pneumokokkenimmunität. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
RÖMER, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 34.
LEVY, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 4.
KRAUS und DOERR, Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 1.
NEUFELD, Med. Klinik, 1908, Nr. 30.
JOEST, Immunität bei Schweineseuche und Schweinepest. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
PREISZ, Immunität beim Rotlauf der Schweine. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.
CASPER, Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Kolle-Wassermanns Handb., Bd. IV.

XXIV. Die Anwendung der Immunitätsreaktionen zu diagnostischen Zwecken.

Um die zu diagnostischen Zwecken benutzten Immunitätsreaktionen in möglichst übersichtlicher Weise zu gruppieren, wollen wir unserer Darstellung die folgende Einteilung zugrunde legen, welche auf der Natur der betreffenden Vorgänge fußt.

1. Allergische Reaktionen, d. s. also solche, bei denen die veränderte biologische Reaktionsweise des immunen oder erkrankten Organismus als diagnostisches Kriterium benutzt wird. Hierher gehören die Tuberkulinreaktion in ihren verschiedenen Modifikationen, die Malleinreaktion, und die anaphylaktischen Reaktionen.
2. Bakterizide Reaktionen, die wieder in zwei Gruppen zerfallen, je nachdem sie in vivo angestellt werden (PFEIFFERscher Versuch), oder in vitro.
3. Präzipitinreaktionen.
4. Agglutinationsreaktionen.
5. Hämolytische Reaktionen. (Klinische Alexinprobe nach MORO.)
6. Antihämolytische Reaktionen. Hemmung der Kobragifthämolyse durch Serum von Geisteskranken. („Psychoreaktion“ von MUCH und HOLZMANN.)
7. Reaktionen der Komplementablenkung.
8. Antifermentative Reaktionen. (Bestimmung der antitryptischen Kraft des Blutserums) endlich
9. Phagozytäre Reaktionen, welche die Ermittlung der opsonischen Kraft des Blutserums zum Ziele haben.

1. Allergische Reaktionen.

Von den auf dem Prinzipe der allergischen Reaktionen beruhenden diagnostischen Verfahren verdient wohl an erster Stelle die Tuberkulinprobe eine kurze Besprechung. Da wir über ihr Wesen bereits an einer früheren Stelle ausführliche Mitteilungen gemacht haben, können wir uns hier damit begnügen, in großen Zügen ihre Technik, wie sie sich durch jahrelange Erfahrung herausgebildet hat, zu schildern.

Tuberkulinprobe.

Für diagnostische Zwecke kommt beim Menschen fast ausschließlich das Tuberkulin KOCH (auch Alttuberkulin genannt) in Betracht, das zum Gebrauch mit ½ %iger Karbolsäurelösung zu verdünnen ist, derart, daß eine 1 %ige und eine 1 ‰ige Tuberkulinlösung resultiert. Diese Verdünnungen halten sich, im Dunkeln und an einem kühlen Orte auf-

bewahrt, etwa eine Woche lang unverändert. Getrübte Lösungen sind natürlich unter allen Umständen zu verwerfen.

Die einzig zuverlässige Art der Applikation des Tuberkulins, die zugleich praktisch am brauchbarsten ist, ist bis jetzt die subkutane Injektion mit Hilfe einer vollkommen sterilisierbaren (am besten nur aus Glas bestehenden LUERschen) Spritze, deren Kanüle, aus Platin-Iridium verfertigt, in der Flamme ausgeglüht werden kann. Als Injektionsstelle wähle man die Rückengegend, unterhalb der Schulterblätter, etwa in der Höhe der letzten Rippen, wobei man bei wiederholter Injektion zwischen rechts und links abwechselt. Die geeignetste Zeit zur Injektion bilden die Vormittagsstunden, zwischen 8 und 10 Uhr; abends zu injizieren ist dagegen nicht empfehlenswert, da leichte Reaktionen bereits nach 6 Stunden, also während des Schlafes auftreten und so der Beobachtung entgehen könnten.

Die Temperatur der Patienten, bei welchen die Injektion gemacht werden soll, soll sich einen oder zwei Tage lang innerhalb von 37° (in der Achselhöhle gemessen) bewegen; bei Mundhöhlenmessung wird als höchste, zulässige Grenze eine Temperatur von 37,2°—37,3° anzunehmen sein (dreistündige Messungen). Natürlich darf die Temperatur nicht durch Antipyretika künstlich herabgedrückt werden.

Dosierung.

Was die Dosierung betrifft, so kann nach den vorliegenden Erfahrungen hierfür folgende Regel aufgestellt werden. Man beginne mit einer Anfangsdosis von 0,2—0,5 mg. Nur wenn diese vollkommen reaktionslos vertragen wird, steigert man die Dosis auf 1 mg, andernfalls wird die erste Injektion wiederholt. Als zweite Steigerung wären 5 mg, als Grenzdosis 10 mg zu betrachten, eine Wiederholung der Grenzdosis wird dagegen als unzweckmäßig erklärt. Bei schwächlichen Personen, bei Patienten in den Entwicklungsjahren usw. kann man sich bereits mit 5 mg als Grenzdosis zufrieden geben, bei Kindern sind die für den Erwachsenen angegebenen Tuberkulindosen auf die Hälfte herabzusetzen.

Lokale und allgemeine Reaktion.

Die Antwort des tuberkulösen Organismus auf die Tuberkulineinspritzung besteht erstens in einer lokalen Reaktion an der Injektionstelle, die sich einerseits als Rötung und Schwellung der Haut um die Einstichstelle (Stichreaktion), andrerseits als entzündliche schmerzhafte Infiltration des subkutanen Gewebes (Depotreaktion) dokumentiert; zweitens stellt sich eine lokale Reaktion aller tuberkulös offizierten Gewebe ein; und drittens kommt es zu einer Allgemeinreaktion, als deren Hauptsymptom eine Temperatursteigerung auftritt. Da dieses Symptom von allen Erscheinungen der Tuberkulinreaktion am regelmäßigsten eintritt und am leichtesten und objektivsten zu beobachten ist, so wurde ihm bis in die jüngste Zeit die ausschlaggebende Bedeutung dabei zugemessen. Im allgemeinen wird eine Reaktion als positiv angenommen, wenn die vor den Injektionen festgestellte Höchsttemperatur um mindestens 0,5° gesteigert ist. (Manche Praktiker fordern eine Temperatursteigerung von mindestens 1—1½°.) Der Fieberanstieg beginnt meist 6—8 Stunden nach der Injektion, erreicht sein Maximum etwa nach 12 Stunden und dauert 30 Stunden und noch länger. Neben der Temperatursteigerung treten noch eine Reihe anderer Störungen des Allgemeinbefindens ein; zuerst Schüttelfrost mit nachfolgendem Hitzegefühl, Schwindel, Übelkeit, Brechreiz. Auf der Höhe der Reaktion gesellt sich dazu gewöhnlich heftiger Kopf- und Gliederschmerz, Ziehen und Stechen in dem erkrankten Organ, Herzklopfen, Mattigkeit, Schlaf-

losigkeit, kurz ein allgemeines Krankheitsgefühl, das mit dem Sinken der Temperatur wieder abnimmt. Wirkliche Schädigungen der Kranken kommen dagegen bei sorgfältiger Auswahl des Materiales und strenger Beachtung der geltenden Vorschriften nicht vor. Daß man übrigens in der jüngsten Zeit geneigt ist, nur den lokalen Herdreaktionen spezifischen Charakter zuzuschreiben, die Allgemeinerscheinungen und das Fieber aber als unerwünschte Nebenwirkungen der im Alt-Tuberkulin vorhandenen nicht spezifischen aber toxischen Beimengungen betrachtet, mag nur kurz hier erwähnt sein, ebenso wie die bereits an anderer Stelle besprochene Tatsache, daß man sich bemüht hat, das wirksame Prinzip des Tuberkulins zu isolieren und von den nicht spezifischen Stoffen zu befreien.

Natürlich kann es nicht unsere Aufgabe sein, Indikationen und Kontraindikationen der Tuberkulinreaktion an dieser Stelle näher zu besprechen. Ebenso können wir uns ersparen, die Bedeutung der Tuberkulinreaktion für die Bekämpfung der Tuberkulose hier breiter zu erörtern, da dieselbe ja längst von allen Seiten anerkannt und in das Bewußtsein des praktischen Arztes übergegangen ist.

Nur das eine sei noch erwähnt, daß zwar aus dem positiven Ausfall der Reaktion auf die Anwesenheit von Tuberkelbazillen bezw. von tuberkulösem Gewebe im Körper geschlossen werden darf, daß die Reaktion an sich aber keinen Unterschied zwischen einer latenten inaktiven, obsoleten, und zwischen einer latenten aktiven Tuberkulose erkennen läßt, daß vielmehr zur Entscheidung dieser für das weitere therapeutische Handeln so wichtigen Frage stets der klinische Befund mit herangezogen werden muß, der allein darüber Aufschluß gibt, ob es sich um ein tuberkulöses oder um ein tuberkulös erkranktes Individuum handelt. Daß die Tuberkulinreaktionen übrigens auch in der Veterinärmedizin eine wichtige Rolle spielen und eines der wirksamsten diagnostischen Hilfsmittel zur frühzeitigen Erkennung der Rindertuberkulose darstellen, mag hier nur nebenbei erwähnt sein.

Pirquetsche Reaktion.

Eine andere Form der Tuberkulinreaktion wurde vor einiger Zeit von v. Pirquet beschrieben, die zweifellos einen wesentlichen Fortschritt bedeutet, da ja die Methode der subkutanen Injektion mit vielfach unangenehmen, ja unter Umständen sogar direkt gefährlichen Folgeerscheinungen verknüpft ist. Bringt man nämlich das Tuberkulin, statt es unter die Haut zu spritzen, durch Impfung nur in die obersten Schichten der Kutis, so scheint keine irgend erhebliche Resorption des Giftes stattzufinden, die Fieberreaktion und die Allgemeinerscheinungen fallen vollkommen fort, und als einzige Wirkung der Tuberkulinimpfung stellt sich beim Tuberkulösen eine lokale Rötung und Schwellung der Impfstelle ein, die bereits binnen 24 Stunden zur Entstehung einer Papel von etwa 10 mm Querdurchmesser führt. Manchmal tritt allerdings die entzündliche Reaktion etwas verspätet, erst nach 48 Stunden ein, wie v. Pirquet vermutet, in solchen Fällen, bei welchen die Tuberkulose klinisch schon ausgeheilt ist. Im letzten Stadium der Tuberkulose versagt übrigens diese „Allergieprobe" ebenso wie die bisher gebräuchliche Form der Tuberkulinreaktion.

Die Technik dieser Tuberkulinimpfung gestaltet sich nach Pirquets Beschreibung folgendermaßen: nach Reinigung der Haut an der Außenseite des Unterarms mit Äther werden auf dieselbe mittels einer Pipette oder eines Lymphröhrchens in einiger Entfernung von einander 2 Tropfen einer Tuberkulinmischung gebracht, die mit einem Teil

5 %igen Karbolglyzerins und 2 Teilen physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurde. Diese vierfache Verdünnung gewährleistet nach den Erfahrungen PIRQUETS einerseits eine sichere, andererseits aber doch vollkommen unschädliche Reaktion. Dann wird der „Impfbohrer“, eine ziemlich schwere Lanzette mit rundem dünnen Stiele zur Hand genommen, dessen Platiniridiumspitze in einer Spiritusflamme erhitzt und nun zunächst zwischen den Tropfen eine Bohrung zur Kontrolle angelegt, indem die wieder erkaltete Spitze leicht auf die Haut aufgedrückt und der Stiel der Lanzette zwischen den Fingern gerollt wird. Darauf wird in derselben Weise auch innerhalb der beiden Tuberkulintropfen manipuliert, die danach mit einer Spur Watte bedeckt werden, damit sie nicht abfließen. Das Tuberkulin muß dann noch einige Minuten mit der Impfstelle in Berührung bleiben, dann kann man die Watte abnehmen, ohne daß ein weiterer Verband nötig wäre. Die Inspektion der Impfstelle geschieht am besten an 3 aufeinander folgenden Tagen. — Was nun der Anwendbarkeit der Kutanreaktion — wenigstens in der eben beschriebenen Form — eine sehr wesentliche Schranke setzt, ist die Tatsache, daß nur gesunde, neugeborene oder ganz junge Kinder sicher negativ reagieren, daß jedoch schon bei gesunden Kindern im Alter von 5–8 Jahren 30 % positive Impferfolge zu verzeichnen sind, die im Laufe der weiteren Lebensjahre noch erheblich an Zahl zunehmen, so daß schließlich fast alle Erwachsenen, auch wenn sie vollkommen frei von tuberkulösen Leiden befunden werden, energisch auf die kutane Impfung reagieren. Man wird diese allgemeine Verbreitung der Reaktionsfähigkeit beim Erwachsenen wohl mit der vollkommen sichergestellten Tatsache in Beziehung bringen dürfen, daß ausgeheilte tuberkulöse Herde auch bei anscheinend vollkommen Gesunden ungemein häufig sind und in 91 bis 97 % der Fälle bei der Sektion als zufälliger Nebenbefund beobachtet werden. Daß unter diesen Umständen an eine diagnostische Verwendung der Kutanreaktion beim Erwachsenen nicht zu denken ist, und daß sie auch beim Kinde nur mit einer gewissen Vorsicht benutzt werden darf, liegt auf der Hand. Je jünger jedoch ein Kind ist, desto bedeutsamer ist ein positives Ergebnis der PIRQUETschen Reaktion. Es hat übrigens in jüngster Zeit ERLANDSEN versucht, durch eine kleine Modifikation der Methodik die allzu große Empfindlichkeit der Kutanreaktion zu vermindern, indem er statt der von PIRQUET vorgeschriebenen stärkeren Konzentration nur eine 1 %ige Tuberkulinlösung verwendete, wodurch die Reaktion auch für den Erwachsenen brauchbar gemacht sein soll. Es wäre sehr erfreulich, wenn sich diese Beobachtung von ERLANDSEN tatsächlich bestätigen würde.

Pirquets Reaktion beim Erwachsenen.

Eine gelegentlich mit Vorteil benutzte Modifikation der Kutanreaktion, die wir MORO verdanken, besteht darin, daß das Tuberkulin in Form einer 60 %igen Salbe in die Haut eingerieben wird (Perkutan- oder Salbenreaktion). Die Leistungsfähigkeit derselben dürfte jedoch hinter der PIRQUETschen Reaktion zweifellos etwas zurückstehen.

Ophthalmoreaktion.

Endlich muß hier noch eine dritte Applikationsweise des Tuberkulins erwähnt werden, welche von CALMETTE und WOLFF-EISNER zu einer besonderen diagnostischen Methode ausgearbeitet worden ist, zu der sog. Ophthalmoreaktion; sie beruht darauf, daß sich an tuberkulösen Individuen nach Einträufelung einer verdünnten Tuberkulinlösung in den Bindehautsack Rötung des Auges, Schwellung der Konjunktiva und seröse, ja selbst eitrige Sekretion einstellt, während bei

gesunden Individuen jede Reaktion ausbleibt. CALMETTE benutzte hierzu ein Tuberkulinpräparat, das durch Fällung mit 95%igem Alkohol in die Form eines trockenen, wasserlöslichen Pulvers gebracht worden war und in 1%iger Lösung (besser noch in ½%iger Lösung) verwendet wird. Die Reaktion tritt 5—10 Stunden, seltener erst 24—48 Stunden nach der Applikation auf und kann mehrere Tage, ja selbst eine Woche lang anhalten.

In Deutschland benutzt man, nach dem Vorgange CITRONS am besten das käufliche Alttuberkulin (eventuell das von P. Altmann in Berlin in den Handel gebrachte „Ophthalmodiagnostikum für Tuberkulose" oder das „Tuberkulin zur Ophthalmoreaktion" von RUETE-ENOCH). Konzentration und Applikationsweise wird von den verschiedenen Ärzten, die das Verfahren angewendet haben, etwas verschieden angegeben. Wir wollen uns hier an die Beschreibung von CITRON halten, nach welcher 1%ige, 2%ige und eventuell 4%ige Lösungen des Tuberkulins, täglich frisch hergestellt, in Verwendung kommen. Nachdem man sich davon überzeugt hat, daß weder am Auge selbst noch an der Konjunktiva Entzündungserscheinungen bestehen, die eine Kontraindikation bilden würden, träufelt man mit Hilfe eines Tropfgläschens zunächst 1 Tropfen 2%iger Tuberkulinlösung in den Bindehautsack des linken Auges ein. Ist nach 24 Stunden deutlich positive Reaktion eingetreten, so wird nunmehr in das rechte Auge 1 Tropfen 1%iger Lösung gebracht. Fällt auch dieser Versuch positiv aus, so kann Tuberkulose als sichergestellt gelten, fällt er negativ aus, so ist dieselbe immerhin noch als sehr wahrscheinlich anzunehmen. War dagegen die erste Einträufelung mit 2%iger Lösung ohne Erfolg geblieben, so wird das rechte Auge nun mit 1 Tropfen 4%iger Lösung beschickt, wobei einem negativen Ausfall jedoch größere Beweiskraft zuzuschreiben ist, als einem positiven. Wichtig ist, daß Wiederholung der Instillation an demselben Auge unbedingt vermieden werden muß, da sie auch beim Gesunden Überempfindlichkeit der Bindehaut erzeugen kann. — Um eine Vorstellung von der Leistungsfähigkeit der Ophthalmoreaktion zu geben, seien die Ergebnisse, welche einige Forscher mit derselben erzielt haben, in folgender kleinen Tabelle zusammengestellt.

Positive Ophthalmoreaktion.

Autor	Sichere Tuberkulose %	Tuberkulose verdächtig %	Nicht Tuberkulose %
AUDÉOUD	94,6	81	8,3
CITRON	80,7	80	2,2
EPPENSTEIN	72,3	40	0
SCHENK und SEIFFERT	78,6	30	5,8
CITRON	75,0	55,5	6,0
LEVY	85,0	60,0	2,5
Mittel	81,0	57,7	4,1

Das Verhältnis der konjunktivalen zur kutanen Reaktion ist nach WOLFF-EISNER dahin zu charakterisieren, daß die letztere die „Nebenbefunde des Sektionstisches" schon in vivo ans Tageslicht bringt, die

Ophthalmoreaktion dagegen die klinisch allein interessierenden aktiven tuberkulösen Prozesse anzeigt, nicht dagegen ausgeheilte, abgekapselte, d. h. unschädlich gewordene Krankheitsherde. Es mag übrigens bemerkt sein, daß über die praktische Verwendbarkeit der Ophthalmoreaktion noch keineswegs volle Einigkeit unter den Ärzten herrscht und daß manche Beobachter sie nicht nur als unbrauchbar, sondern wegen der manchmal auftretenden stürmischen Reizerscheinungen sogar direkt als gefährlich bezeichnen. In der Tiermedizin hat sich dagegen die Ophthalmoreaktion ebenso wie die Kutanreaktion rasch eingebürgert, wobei besonders das aus Rindertuberkelbazillen gewonnene Bovotuberkulol Verwendung findet.

Im Anschluß an die eben besprochenen verschiedenen Formen der Tuberkulinreaktion müssen wir nun auch noch der nahe damit verwandten, in der Veterinärmedizin bereits außerordentlich bewährten diagnostischen Malleinreaktion gedenken. Nach DE HAASE und HOOGMAKER soll die Dosis des verdünnten Malleins für Pferde, ja nach der Größe derselben, 2—3 ccm betragen. Gesunde oder nicht rotzkranke Tiere reagieren auf diese Einspritzung nach etwa 12—16 Stunden mit einer zuweilen bedeutenden Temperatursteigerung, die jedoch bald wieder nachläßt. Die Temperatur steigt dann gewöhnlich etwa 34 Stunden nach der Malleinisation von neuem wieder etwas an, aber nicht höher als auf 38,4°. Rotzkranke, nicht fiebernde Pferde zeigen nach 12 bis 16 Stunden gleichfalls eine Temperatursteigerung von 1,5—2° und mehr, dann wieder einen Rückgang der Temperatur, nach 34 Stunden aber eine neuerliche, mindestens 1,5° betragende Steigerung über die mittlere Körpertemperatur, die erst langsam wieder abklingt. Nicht selten ist die Temperatur noch am Morgen des dritten Tages deutlich erhöht. Hiernach kann also ein Pferd dann als rotzfrei betrachtet werden, wenn am zweiten Tage nach der Malleinbehandlung die Temperatur nicht über 38,4° ansteigt, ungeachtet der absoluten Steigerungen, die am ersten Tage auftreten.

Malleinreaktion.

Schließlich müssen wir auch noch in Kürze der anaphylaktischen Reaktionen gedenken, die ebenfalls gelegentlich zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Da es sich bei ihnen um Vorgänge der Eiweißüberempfindlichkeit handelt, die zur Erkennung und Differenzierung von Eiweißantigenen verschiedener Herkunft die Handhabe bieten, so deckt sich der Bereich ihrer Wirksamkeit zum Teil mit dem Gebiete der später noch eingehender zu besprechenden Präzipitinreaktionen sowie der sogenannten Komplementablenkung. Wie H. PFEIFFER, der die Verwendung der Anaphylaxiereaktion zur forensischen Blutdiagnose wärmstens befürwortet, jüngst hervorgehoben hat, wird ihre Heranziehung besonders da von Vorteil sein, wo infolge hochgradiger Veränderung und Zersetzung einer Blutspur die Präzipitinreaktion im Stich läßt, oder wo es sich um selten praktisch in Betracht kommende Blutarten handelt, für welche hochwertige Immunsera nicht zur Verfügung stehen.

Anaphylaktische Reaktionen.

Das Verfahren, das man zu diesem Zwecke einzuschlagen hat, ist nun folgendes. Vier Meerschweinchen im Gewicht von mindestens 350 g werden mit sehr verdünnten Extrakten der betreffenden Blutspur intraperitoneal injiziert, die mit physiologischer Kochsalzlösung, eventuell mit schwacher Sodalösung ($^1/_2$ $^0/_0$) hergestellt wurden. Von Blutserum kann man zur Sensibilisierung etwa 0,01 cm, ja noch geringere Quantitäten verwenden. Nach 14—21 Tagen, eventuell nach vier Wochen

erfolgt dann die Reinjektion mit dem Serum jener Tierspezies, von der vermutlich die zu untersuchende Blutprobe herstammte, und zwar wird das Serum im inaktivierten Zustand und auf Körpertemperatur vorgewärmt in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt. Die zu injizierenden Dosen betragen 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 ccm. Überdies erhalten zwei normale, nicht vorbehandelte Meerschweinchen, die zur Kontrolle dienen, 1,5 bezw. 2,0 ccm des betreffenden Serums. Nun werden mit Hilfe eines kleinen Thermometers viertelstündlich rektale Temperaturmessungen vorgenommen, welche solange fortgesetzt werden, bis die Tiere entweder wieder vollkommen normal geworden sind und sich von dem anaphylaktischen Shock erholt haben, oder bis der Tod eingetreten ist. Aus Gründen, auf die wir hier nicht näher eingehen können, wird die Größe dieses Shocks von PFEIFFER in folgender Weise zahlenmäßig ausgedrückt: Haben sich die Tiere wieder erholt, so ist die

$$\text{Shockgröße} = \frac{\text{Temperaturabnahme} \times \text{Shockdauer}}{2},$$

wobei die Temperatur in Zehntelgraden, die Zeit in Minuten gerechnet ist. Wurde also z. B. eine Temperaturerniedrigung von 4.5° C beobachtet, und war die Temperatur erst nach drei Stunden wieder normal geworden, so wäre die Shockgröße

$$S = \frac{45 \cdot 180}{2} = 4050.$$

Bei tödlichem Verlauf des Versuches muß dagegen eine andere Berechnungsweise Platz greifen, für die PFEIFFER die empirische Formel aufstellte:

$$\text{Shockgröße} = 30000 + \left(20000 - \frac{\text{Temperaturabnahme} \times \text{Lebensdauer}}{2}\right).$$

Geht also das Meerschweinchen z. B. 45 Minuten nach der Antigeneinspritzung unter einer Temperaturabnahme von 5,2° C zugrunde, so ergibt sich daraus eine Shockgröße

$$S = 30000 + \left(20000 - \frac{52 \cdot 45}{2}\right) = 48830.$$

Erhält man somit bei den oben erwähnten vier Versuchstieren große Werte für S, während die nicht sensibilisierten Kontrolltiere nur geringfügige Shockgrößen aufweisen, so kann das Ergebnis als positiv bezeichnet werden. Ein Beispiel PFEIFFERS, das sich auf den Nachweis von Rindereiweiß bezieht, wird dies besser als eine lange Auseinandersetzung zu illustrieren vermögen.

Injektion von 2 ccm Rinderserum.	Shock.
Kontrolltier	480
Sensibilis. Tier, nach 27 Tagen reinjiziert:	48650
„ „ „ 27 „ „	48740

Damit dürfte das Prinzip der Anaphylaxiereaktionen wohl deutlich gemacht sein. Auf die feineren Details der Ausführung und Berechnung, die in einzelnen Fällen zur Anwendung kommen müssen, können wir hier natürlich nicht näher eingehen.

2. Bakterizide Reaktionen.

Pfeifferscher Versuch.

Die theoretische Bedeutung des PFEIFFERschen Versuchs haben wir bereits an anderer Stelle ausführlich erörtert und es erübrigt sich

daher nur noch seine Verwendung zu diagnostischen Zwecken kurz zu besprechen und die Art seiner praktischen Ausführung anzudeuten. Fast ausschließlich kommt die PFEIFFERsche Reaktion für die Diagnose von Typhus und Cholera in Betracht und zwar, ganz analog wie die Agglutinationsreaktion, in doppelter Hinsicht: einmal nämlich zur Identifizierung eines irgendwo gefundenen verdächtigen Mikroorganismus und dann zweitens zur Diagnose eines zweifelhaften Krankheitsfalles, dessen Blutserum auf seine bakteriolytische Wirkung gegenüber echten Typhus- oder Choleraerregern geprüft wird.

Identifizierung eines fraglichen Mikroorganismus.

Zur Anstellung der erstgenannten Modifikation des PFEIFFERschen Versuchs, die also die Sicherstellung der Natur eines fraglichen Mikroorganismus zum Ziele hat, ist ein Immunserum von bekanntem und unveränderlichem Wirkungswert erforderlich, wie es, im Vakuum getrocknet und in Mengen von je 0,2 g in kleinen braunen Glasröhrchen aufbewahrt, von dem Kgl. preuß. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin an amtliche bakteriologische Institute abgegeben wird. Die Wertigkeit des Serums muß derart sein, daß mindestens 0,0002 g davon genügen, um 2 mg einer 18stündigen Choleraagarkultur von konstanter Virulenz binnen einer Stunde im Peritoneum eines Meerschweinchens zum körnigen Zerfall zu bringen. Ebenso muß das für die Typhusdiagnose zu verwendende Serum möglichst hochwertig sein.

Zur Ausführung des Versuchs sind ferner erforderlich vier Meerschweinchen von je 200 g Körpergewicht, und zwar erhält:

Tier A das 5fache der Titerdosis des Serums (also 1 mg eines Serums mit dem Titer 0,0002),

Tier B das 10fache der Titerdosis (in dem angenommenen Falle also 2 mg),

Tier C endlich, das als Kontrolltier dient, das 50fache der Titerdosis, also 10 mg, vom normalen Serum derselben Tierart, von welcher das bei A und B benutzte Immunserum herstammt.

Alle diese Serumdosen werden, gemischt mit je einer Öse der zu untersuchenden, 18 Stunden bei 37° auf Agar gezüchteten Kultur, in 1 ccm Fleischbrühe in die Bauchhöhle eingespritzt.

Tier D schließlich erhält nur 1/4 Öse der Kultur, um zu ermitteln, ob dieselbe für Meerschweinchen virulent ist.

Zur Einspritzung bedient man sich einer Hohlnadel mit abgestumpfter Spitze; dieselbe kann, nach Durchschneidung der äußeren Haut, ohne Schwierigkeit in den Bauchraum eingestoßen werden. Die Entnahme des Peritonealexsudats zur mikroskopischen Untersuchung im hängenden Tropfen erfolgt mittels eines zu einer Kapillare ausgezogenen Glasröhrchens an derselben Stelle der Bauchwand, und zwar 20 Minuten und 1 Stunde nach der Einspritzung.

Ist bei Tier A und B spätestens nach einer Stunde typischer körniger Zerfall und Auflösung der Vibrionen eingetreten, während die Bauchhöhlenflüssigkeit von Tier C und D große Mengen lebhaft beweglicher und in ihrer Form gut erhaltener Bazillen bezw. Vibrionen aufweist, so ist die Reaktion als positiv anzusehen und die Diagnose auf Typhus bezw. Cholera gesichert.

Serodiagnose eines abgelaufenen Krankheitsfalles.

Handelt es sich umgekehrt um Feststellung eines abgelaufenen Cholerafalles, so ist die PFEIFFERsche Reaktion in folgender Weise auszuführen: Verdünnungen des von dem betreffenden choleraverdächtigen Individuum herrührenden Blutserums mit 20, 100 und 500 Teilen Bouillon werden zu je 1 ccm mit einer Öse = 2 mg 18stündiger Agar-

kultur virulenter Choleravibrionen vermischt je einem Meerschweinchen von 200 g Gewicht in die Bauchhöhle eingespritzt. Ein Kontrolltier erhält $^1/_4$ Öse der gleichen Kultur ohne Serum in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt. Fällt die Reaktion bei den mit Serum beschickten Tieren nach 20 bezw. 60 Minuten positiv aus, so ist anzunehmen, daß es von einem Menschen herrührt, welcher die Cholera überstanden hat.

Bakterizider Versuch in vitro.

Während nun bei der eben geschilderten PFEIFFERschen Methode die bakteriolytischen Immunkörper der verwendeten Sera im Tierkörper, in der Bauchhöhle des Meerschweinchens, zur Wirkung gelangen, haben STERN und KORTE den Versuch gemacht, den Schauplatz der bakterientötenden Wirkung ins Reagenzglas zu verlegen, und auf den Ausfall der in vitro angestellten bakteriziden Versuche eine Serodiagnostik speziell des Abdominaltyphus zu begründen. Die bakterizide Reaktion des Blutserums sollte besonders in jenen Fällen zur Diagnosestellung herangezogen werden, wo die Agglutinationsreaktion versagt. In ihrer Versuchsanordnung schlossen sich die genannten beiden Forscher der Methodik an, die bereits NEISSER und WECHSBERG bei ihren Untersuchungen über die Wirkungsweise bakterizider Sera verwendet hatten. Das Prinzip dieser Versuchsanordnung ist folgendes: zu einer an sich unwirksamen Kombination von frischem, d. i. komplementhaltigem normalem Serum und Typhusbazillen werden fallende Mengen des zu prüfenden, durch Erhitzen auf 56° inaktivierten Serums hinzugefügt. Es wird untersucht, bis zu welcher Verdünnung des zu prüfenden Serums eine bakterizide Wirkung nachweisbar ist.

Im Detail gestaltet sich die Ausführung folgendermaßen: die Blutentnahme kann aus der mit Alkohol und Äther gereinigten Fingerbeere erfolgen, sofern nicht Venenpunktion vorgezogen wird. Da sich bei Vorversuchen gezeigt hatte, daß Typhussera meist noch in 1000-facher und noch höherer Verdünnung wirksam zu sein pflegen, haben STERN und KORTE das zu prüfende menschliche Serum von vornherein mit steriler 0,85 %iger Kochsalzlösung auf das 50- und 100fache oder noch stärker verdünnt. Von der Anfangsverdünnung aus wird eine geometrische Reihe weiterer Verdünnungen zu $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ usw. der ursprünglichen Serumverdünnung hergestellt und stets durch Kochsalzlösung auf 1 ccm ergänzt. Alle diese Verdünnungen werden in sterilen, mit Wattepfropf verschlossenen kleinen Reagenzgläsern vorgenommen. Als Komplement kann Kaninchenserum benutzt werden, und zwar je 0,5 ccm einer 10—15fachen Verdünnung desselben: zur Aussaat dienen 0,5 ccm einer 5000fachen Verdünnung von 24stündiger Typhusbouillonkultur. Der bakterizide Versuch wird nun in der Weise angesetzt, daß zu den verschiedenen Verdünnungen des menschlichen Serums zunächst die Typhusbazillen (0,5 ccm) und dann das frische Kaninchenserum in der gewählten Verdünnung (ebenfalls 0,5 ccm) hinzugefügt werden, so daß also die Gesamtflüssigkeitsmenge jedes Röhrchens 2 ccm beträgt.

Als Kontrolle dienen 1. die Aussaat, d. i. 0,5 ccm Typhusbouillonverdünnung, mit Kochsalzlösung auf 2 ccm aufgefüllt, für sich allein, und zwar a) sofort und b) nach Beendigung des Versuches zu Platten ausgegossen. 1a zeigt die Zahl der eingesäten Bazillen, 1b ihre Vermehrung im Laufe des Versuches an. 2. Als weitere Kontrolle dient die gleiche Aussaat mit der früher genannten Menge Kaninchenserum versetzt, aber ohne menschliches Serum. Sie gibt die bakterizide Wirkung an, welche dem Kaninchenserum für sich allein zukommt.

Sämtliche Röhrchen kommen nunmehr in den Brutofen (37° C).

und bleiben darin meist 3—4 Stunden stehen, worauf ihr ganzer Inhalt zu Agarplatten ausgegossen wird. Die bei 37° gehaltenen Platten können bereits nach 12 Stunden besichtigt werden. Eine Auszählung der Kolonien ist vollkommen überflüssig, da nur auf große, ohne weiteres erkennbare Unterschiede Gewicht zu legen ist.

Zur Veranschaulichung sei ein Versuch von STERN und KORTE mit einem sehr hochwertigen Typhusserum hier wiedergegeben.

	Nach 3 Stunden Platten gegossen:
1 ccm Ty.-Ser. $\frac{1}{2000}$ + 0,5 Ty.-Kultur + 0,5 Kan.-Ser. $\frac{1}{12}$	0—100 Kolonien
1 „ „ $\frac{1}{4000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{8000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{16000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{32000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	100—1000 Kolonien
1 „ „ $\frac{1}{64000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{128000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{256000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	
1 „ „ $\frac{1}{512000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	mehrere 1000 Kolonien
1 „ „ $\frac{1}{1024000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	weniger als bei Kontr. 2
1 „ „ $\frac{1}{2048000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	weniger als bei Kontr. 2
1 „ „ $\frac{1}{4096000}$ + 0,5 „ + 0,5 „ $\frac{1}{12}$	wie Kontr. 2
Kontrollen:	
1a) 1,5 ccm NaCl + 0,5 Ty.-Kultur sofort gegossen	35 000 Kolonien
1b) 1,5 „ „ + 0,5 „ nach 3 Std. gegossen	∞ Kolonien
2) 1 „ „ + 0,5 „ + 0,5 Kan.-Ser. $\frac{1}{12}$ nach 3 Std. gegossen	∞ Kolonien

Wie man sieht, gestattet diese Methode nicht nur die Diagnose auf Typhus zu stellen, sondern gibt zugleich eine quantitative Vorstellung von dem Wirkungswert des betreffenden Serums. Wie bei der Agglutinationsreaktion kommen übrigens auch hier ab und zu abnorm hohe Werte bei nicht typhösen Individuen zur Beobachtung. Bei über $^2/_3$ der untersuchten nicht typhösen Sera (69 unter 100) war jedoch nach den Angaben von HAHN auch in der stärksten untersuchten Konzentration ($\frac{1}{2}$—$\frac{1}{40}$) keine Zwischenkörperwirkung nachweisbar, und über die Verdünnung $\frac{1}{500}$ hinaus zeigten überhaupt nur sehr wenige, von nicht an Typhus erkrankten Personen herrührende Sera einen deutlichen bakteriziden Effekt. Dagegen waren die von STERN und KORTE geprüften Sera fiebernder oder kürzlich entfieberter Typhuskranker sämtlich in mehr als 1000facher, ja in der Mehrzahl der Fälle sogar noch in 50 000facher Verdünnung wirksam. Je höher daher der bakterizide Titer eines zu untersuchenden Serums über die normalen Werte

hinausgeht, desto wahrscheinlicher ist es, daß es sich um eine Infektion mit Typhusbazillen handelt.

Da übrigens die Anstellung der bakteriziden Reaktion erheblich größere Anforderungen an die Technik und Zeit des Untersuchers stellt als die Prüfung der Agglutination, so empfehlen sie KORTE und STERNBERG, wie bereits erwähnt, nur in solchen Fällen, in denen die Agglutination keine oder zweifelhafte Resultate geliefert hat.

3. Präzipitinreaktionen.

Wohl die wichtigste Anwendung der biologischen Präzipitinreaktionen zu diagnostischen Zwecken bildet das besonders von UHLENHUTH ausgearbeitete Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut sowie anderer, für die forensische Praxis in Betracht kommenden Eiweißsubstanzen.

Blutnachweis nach Uhlenhuth.

Ist durch eine der üblichen chemischen Proben die Anwesenheit von Blut in dem zu untersuchenden Material nachgewiesen, so empfiehlt es sich nach UHLENHUTH zunächst festzustellen, ob das Blut vom Menschen herstammt oder nicht, um erst nach Erledigung dieser Vorfrage weitere, eventuell vom Richter aufgeworfene Fragen zu beantworten. Von besonderer Wichtigkeit ist für die Ausführung der biologischen Reaktion die Benutzung eines hochwertigen und vollkommen klaren Antiserums, welches seinen Effekt nicht etwa erst nach stundenlanger Einwirkung auf das Antigen sichtbar werden läßt, sondern die spezifische Trübung schon bei Zimmertemperatur und so rasch erzeugt, daß die Reaktion nach spätestens 20 Minuten als abgeschlossen angesehen werden kann. Bei Zusatz von 0,1 ccm dieses Serums zu 2,0 ccm der betreffenden Blutlösungen von einer Verdünnung 1 : 1000, 1 : 10 000 und 1 : 20 000 muß die beginnende Reaktion in der 1000fach verdünnten Lösung fast momentan, in der Lösung 1 : 10 000 nach 3, in der 1 : 20 000 nach 5 Minuten deutlich sichtbar sein, und zwar am Boden der nach dem Serumzusatz nicht durchgeschüttelten — kleinen Reagenzgläschen. Die Gewinnung solcher hochwertiger Sera ist nicht immer einfach. Am besten eignen sich hierzu Kaninchen, schon deshalb, weil zu ihrer Vorbehandlung nur geringe Mengen menschlichen Blutes bezw. Serums erforderlich sind. Man gibt 4—5 Injektionen zu 2—3 ccm Serum in Intervallen von 5—6 Tagen intraperitoneal oder auch intravenös. Allerdings liefern auch hier von 10 immunisierten Tieren häufig nur 1—2 verwendbare Sera. Dieselben werden sofort nach der Gewinnung durch BERKEFELD-Filter hindurchgeschickt und ohne jeden konservierenden Zusatz in Mengen von je 1,0 ccm in kleine braune Röhrchen eingeschmolzen, wobei natürlich jede Erhitzung der Sera streng vermieden werden muß. In dieser Weise aufbewahrt können die Sera monatelang ihre Wirksamkeit bewahren.

Die Präzipitinreaktion wird entweder in den — in der Serodiagnostik üblichen — kleinen Reagenzgläschen angestellt oder aber, wenn nur minimale Substanzmengen zur Verfügung stehen, wie bei der Untersuchung winziger Blutspuren, in feinen, sauber gereinigten Kapillaren. Die zu prüfende Blutlösung wird in diesem Falle durch die Kapillare attrahiert und dann durch spezifisches Serum unterschichtet, und zwar ebenfalls durch Kapillarwirkung. An der Berührungsstelle von Serum und Blutlösung bildet sich dann bei positivem Ausfall der Reaktion ein intensiver, durch Eiweißfällung bedingter grauweißer Ring, der weithin sichtbar ist.

Die zu untersuchenden Blutlösungen, also etwa mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte Extrakte von Blutspuren usw., sollen so stark verdünnt sein, daß sie einer Verdünnung von ca. 1 : 1000 entsprechen „wie man sie an der nach Kochen und Zusatz eines Tropfens Salpetersäure entstehenden ganz leichten Eiweißtrübung erkennt". Natürlich müssen auch die Blutlösungen, wie das spezifische Serum, vollkommen spiegelklar sein, und eventuell durch Berkefeldsche oder Silberschmidtsche Mikrofilter hindurchgeschickt werden.

Als unumgänglich notwendige Kontrollen müssen neben der eigentlichen Hauptreaktion noch folgende Proben angestellt werden:

1. Spezifisches Antiserum ohne jeden anderen Zusatz, als physiologische NaCl-Lösung,
2. die zu untersuchende Blutlösung ohne jeden Zusatz,
3. spezifisches Antiserum + Menschenblut in entsprechender Verdünnung,
4. spezifisches Antiserum + Blut anderer Tierspezies (Rind, Pferd, Schaf usw.) in entsprechender Verdünnung.

Nur wenn Kontrollprobe 1, 2 und 4 negativ, 3 dagegen positiv ausfällt, kann eine positive Hauptreaktion als beweisend gelten, und als sicher angenommen werden, daß die betreffende Blutspur von Menschen herrührt. Hat die Reaktion dagegen ein negatives Ergebnis, so wird man mit Hilfe anderer Antisera in vollkommen analoger Weise zu ermitteln suchen, welcher Tierspezies das Blut angehört.

Bemerkenswert ist, daß auch mit hochgradig gefaultem Blut, welches durch 2 Jahre im Reagenzglas gestanden hatte, noch positive Resultate erzielt wurden, ja daß selbst Blutflecken, die 66 Jahre alt waren, noch mit Sicherheit ihre Herkunft erkennen ließen. — Erweist sich also die Präzipitinreaktion nach dem Gesagten als ganz außerordentlich empfindlich, so sind ihrer Leistungsfähigkeit doch andererseits bestimmte Grenzen gesetzt, und zwar besonders insofern, als sie eine einwandfreie biologische Differenzierung der verschiedenen Eiweißkörper eines und desselben Tieres meist nicht gestattet. So gibt das Blutimmunserum auch in anderen Sekreten und Organsäften, ja selbst in Spermaflüssigkeit deutliche Niederschläge, eine Tatsache, die begreiflicherweise für die forensische Verwendbarkeit der Präzipitinreaktion manchmal sehr hinderlich sein kann.

Nachweis von Fleischverfälschung.

Endlich sei noch erwähnt, daß die biologische Methode auch mit Erfolg bereits für die Fleischbeschau nutzbar gemacht wurde, und daß die Reaktionen auch mit geräuchertem und gepökeltem Fleisch noch gelingen, es also z. B. ermöglichen, die Provenienz von Wurstwaren zu ermitteln. Auch für die Beurteilung des Bienenhonigs und seiner Verfälschungen hat Langer vor kurzem die Präzipitinreaktionen dienstbar zu machen gewußt. Nur anhangsweise seien hier noch einige andere Anwendungen der Präzipitinreaktionen erwähnt, die übrigens zum Teil gar nicht als spezifische Eiweißfällungen anzusehen sind, sondern als Kolloidausflockungen anderer Art.

Luesdiagnose.

Zunächst haben Fornet und Schereschewsky gezeigt, daß das Serum von Tabikern und Paralytikern mit dem Serum von Luetikern positive Präzipitinreaktion gibt und haben auf diese Tatsache eine Serodiagnostik der Syphilis aufgebaut. Die Sera kommen teils unverdünnt in 5- und 10facher Verdünnung zur Verwendung und werden in engen Reagenzröhrchen vorsichtig übereinander geschichtet, wobei man

mit Hilfe einer Pipette zuerst die spezifisch schwerere, weniger stark verdünnte Flüssigkeit einfließen läßt und dann, unter Schrägstellung der Röhrchen, die spezifisch leichtere Flüssigkeit daraufbringt. Zur Kontrolle dienen Sera von sicher luetischen und sicher nicht luetischen Individuen. Nach 2stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur zeigt sich bei positivem Ausfall der Reaktion ein feiner Ring an der Grenze der übereinandergeschichteten Flüssigkeiten, der bei dem sicher nicht luetischen Serum fehlen muß, wenn die Reaktion beweisend sein soll.

Handelt es sich in diesem Falle möglicherweise doch noch um eine Reaktion von syphilitischem Antigen, das in dem luetischen Serum enthalten wäre, mit spezifischen Antikörpern des Tabiker- oder Paralytikerserums, so ist eine derartige spezifische Beziehung bei dem von Porges angegebenen Verfahren der Lezithinausflockung vollkommen ausgeschlossen. Hier wird nämlich das auf syphilitische Antikörper zu prüfende Serum mit dem gleichen Volum einer 0,2%igen wässerigen Lezithinlösung gemischt, und gibt nach 5 stündigem Verweilen bei Bruttemperatur bezw. nach 20stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur eine flockige Fällung, die bei normalem Serum ausbleibt. Eine andere Modifikation dieser Methode verwendet an Stelle der Lezithinemulsion eine 1%ige Lösung von glykocholsaurem Natron. Bemerkenswert ist noch, daß auch hier, wie bei den Präzipitinreaktionen überhaupt, nur klare und möglichst hämoglobinfreie Sera verwendet werden dürfen.

4. Agglutinationsreaktionen.

Die Agglutinationsreaktion wird entweder zur Identifizierung von fraglichen, aus irgend welchen infektionsverdächtigen Materialien isolierten Bakterienarten benutzt, oder aber zur Serodiagnostik der Infektionskrankheiten, speziell des Typhus abdominalis, herangezogen, in welch letzterer Form sie sich als Widalsche Reaktion heute bereits allgemeiner Verwendung am Krankenbett erfreut. Die Beobachtung der agglutinierten Bakterien kann dabei im hängenden Tropfen, also bei starker Vergrößerung, oder aber im Reagenzglas erfolgen.

Widalsche Reaktion.

An dieser Stelle soll nur die von Pröscher angegebene Methodik der Widalschen Reaktion in Kürze beschrieben werden.

Die Blutentnahme geschieht mittels U-förmig gebogenen Röhrchen aus dünnem Glase von etwa 2 mm äußerem Durchmesser, welche an den Enden ein wenig ausgezogen sind. Es wird nun am äußeren Rande des Ohrläppchens, nahe der Spitze, nach vorhergegangener Reinigung mit einem in Alkohol getränkten Wattebausch, ein Schnitt von etwa 1 cm Länge und mäßiger Tiefe mittels eines scharfen Skalpells angelegt und dann die U-Röhre an den hervorquellenden Tropfen angesetzt oder auch direkt in den Schnitt hineingehalten, wobei das Blut durch Kapillarität rasch angesogen wird. Tritt — was vorkommen kann — Verstopfung der Kapillare ein, so ist sofort ein anderes Röhrchen anzusetzen. Die gefüllten Kapillaren werden dann durch einen Tropfen Siegellack, Wachs oder dgl. verschlossen. — Nicht unzweckmäßig ist es übrigens auch, sich der von Czaplewski beschriebenen, nach unten spitz zulaufenden kleinen Zentrifugenröhrchen aus starkem Glase zu bedienen, die mit einem Korkpfropfen verschlossen sind, in dem ein mit Wattebausch armierter Draht steckt. Das Blut wird hier mittels des Wattebausches aufgefangen.

Die so mit Blut beschickten Röhrchen werden dann im Laboratorium

zentrifugiert, wobei sich das Serum von dem Blutkuchen trennt und nun an der Grenze dieser beiden Schichten ein Feilenstrich angelegt, der es gestattet, die Röhrchen an dieser Stelle abzubrechen. Ein Ausfließen des Serums ist dabei nicht zu befürchten, da dasselbe durch die Kapillarität genügend festgehalten wird. Ebenso werden auch die mit Siegellack verschlossenen Enden der Röhrchen abgebrochen. Man erhält also auf diese Weise eine Reihe von Bruchstücken der Kapillare, die mit Serum gefüllt sind. Bei dem CZAPLEWSKIschen Röhrchen sind diese Manipulationen überflüssig, da sich das Serum beim Zentrifugieren direkt in der Spitze der Glasröhrchen ansammelt.

Zur Messung des erhaltenen Serums bedient man sich einer in 100 Teile eingeteilten 1 ccm-Meßpipette, in die das Serum aus den einzelnen Röhrchen direkt eingegossen werden kann, indem man sie an die mit der Spitze nach oben gehaltene Pipette einfach anlegt, wobei wieder die kapillare Attraktion zur Wirkung kommt.

Nun werden die erforderlichen Verdünnungen des Serums in folgender Weise angelegt. In eines der kleinen Reagenzgläschen wird 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gebracht und, nach Ablesung der in der Pipette enthaltenen Serummenge, diese in das Reagenzglas ausgeblasen, worauf dann noch soviel Kochsalzlösung hinzugefügt wird, daß eine Serumverdünnung von 1:10 resultiert. Die weiteren Verdünnungen erhält man dann in einfacher Weise, indem man in eine Reihe kleiner Reagenzröhrchen je 0,5 ccm Kochsalzlösung einfüllt, das erste Röhrchen aber frei läßt. In Röhrchen 1 und 2 kommt dann je 0,5 ccm der 10fachen Serumverdünnung, in Röhrchen 3 kommt 0,5 ccm aus 2, in Röhrchen 4 entsprechend 0,5 ccm aus 3 usf., wobei natürlich jedesmal gründliche Mischung und Durchblasen der Pipette erforderlich ist. So enthält schließlich jedes Röhrchen 0,5 ccm, und zwar von den Serumverdünnungen 1:10, 1:20, 1:40 usw. Gewöhnlich legt man 5—6 Verdünnungen an[1]) und außerdem eine Kontrolle ohne Serum, nur mit 0,5 ccm Kochsalzlösung.

Nun erfolgt der Zusatz der Typhuskultur (bezw. der Bakterienart, um die es sich im speziellen Falle handelt), und zwar am besten einer 24 Stunden alten Bouillonkultur, welche durch Zusatz von 1% Formalin (40%) oder von 0,5% Karbolsäure abgetötet und von dem hierbei entstehenden Bodensatz abgegossen wurde. Diese Bakteriensuspension hält sich, im Kühlen aufbewahrt, monatelang gebrauchsfähig und muß nur vor der Verwendung jedesmal aufgeschüttelt werden. Da es nun für die klinische Typhusdiagnose meist von größter Bedeutung ist, festzustellen, ob überhaupt eine durch typhusähnliche Bazillen hervorgerufene Erkrankung vorliegt, so empfiehlt es sich, die Reaktion nicht nur mit dem Typhusbazillus, sondern gleichzeitig auch mit Kulturen des Bac. paratyphi A und B anzusetzen.

Fügt man nunmehr zu jedem Röhrchen 0,5 ccm der Bouillonkultur hinzu, so ist natürlich nun die Serumverdünnung verdoppelt worden, und man hat die Verhältnisse 1:20, 40, 80, 160 und 320 vor sich. Entweder kann man die Reaktion direkt in den benutzten Reagenzröhrchen beobachtet werden, oder man gießt dieselben sofort in kleine gläserne Blockschälchen aus, die aufeinander gestellt und in den Brut-

[1]) Es ist dies deshalb notwendig, weil bei sehr hochwertigen Seren manchmal Agglutinationshemmungen auftreten, wenn sie in höherer Konzentration benutzt werden, und infolgedessen negative Resultate vorgetäuscht werden können.

schrank gebracht werden. Die Besichtigung erfolgt im ersteren Falle mit freiem Auge, im letzteren dagegen mit dem schwachen Trockensystem bei etwa 50facher Vergrößerung und gesenktem Kondensor, nach 1—2stündigem eventuell auch noch längerem Aufenthalt der Proben bei 37° C im Brutschrank. Eine Agglutination in den 1:40 und weiter verdünnten Serumproben kann nach PRÖSCHER als sicheres positives Ergebnis angesprochen werden, während andere Forscher allerdings erst höhere Agglutinationswerte als beweisend gelten lassen. In zweifelhaften Fällen ist es zweckmäßig, die Reaktion nach Ablauf von 2—3 Tagen zu wiederholen, da dann häufig der Agglutiningehalt des Serums zugenommen hat, wenn es sich um Typhus handelt. Auf die verschiedenen Modifikationen, welche für die Ausführung der WIDALschen Reaktion vorgeschlagen wurden, soll hier nicht näher eingegangen werden. Nur das eine mag noch erwähnt sein, daß man nach GAETHGENS in vielen Fällen durch etwa 10 Minuten lang fortgesetztes Zentrifugieren die Sedimentierung der agglutinierten Bakterien (Meningokokken, Typhus-, Paratyphusbazillen) wesentlich beschleunigen kann, so daß man bereits nach weniger als einer Viertelstunde zu einem abschließenden Urteil zu gelangen imstande ist.

Typhus-diagnostikum. Um nun auch dem praktischen Arzt, der ja in der Regel nicht in der Lage ist, sich die erforderlichen Kulturen selbst zu bereiten, die Anstellung der WIDALschen Reaktion zu ermöglichen, hat FICKER durch die Firma Merck in Darmstadt ein sogenanntes Typhusdiagnostikum herstellen lassen, eine Flüssigkeit, die die wirksamen Antigene der Typusbazillen enthält, und, wie die Bakteriensuspension, zu dem zu prüfenden Serum zugesetzt wird. Ebenso ist auch ein Paratyphusdiagnostikum A und B erhältlich.

Nach KAFKA gestaltet sich die Typhusdiagnose unter Verwendung der genannten Bakterienextrakte folgendermaßen: In kleine Standgläschen von 3—5 ccm Flüssigkeit werden von jedem „Diagnostikum" 0,5, 1,0 und 2,5 ccm eingefüllt. Dann wird überall mit Hilfe einer Kapillarpipette je 1 Tropfen des Patientenserums hinzugefügt, wodurch die Verdünnungen von 1:40, 1:80 und 1:200 entstehen, durch Umkippen der Gläschen gründlich durchgemischt und dann bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Als Mindestmaß für die Diagnose eines bestehenden Abdominaltyphus wird von KAFKA gefordert, daß nach 24 Stunden noch in der Verdünnung 1:200 mit dem Typhusdiagnostikum deutliche Agglutination eingetreten sei, während die Paratyphusdiagnostika niedereren Titer ergeben. Zeigen die letzteren dagegen ebenfalls noch bis zur Verdünnung 1:200 Agglutination, so muß das Serum entsprechend verdünnt und neuerdings eine Titration vorgenommen werden.

5. Hämolytische Reaktionen.

(„Klinische Alexinprobe" nach MORO.)

Um den „Alexingehalt" des Serums zu ermitteln, hat MORO eine Methode ausgearbeitet, die auf folgendem Prinzip beruht: zu einem Gemisch von gewaschenen Hammelblutkörperchen (0,1 ccm einer 10%igen Aufschwemmung) mit einer zur Lösung hinreichenden Menge inaktivierten hämolytischen Ambozeptorserums wird das zu untersuchende aktive menschliche Serum in der Menge von 0,025 ccm (= 0,1 ccm 4fach verdünnt) hinzugesetzt. Nach 2stündigem Aufenthalt der Proben im Brutschrank zeigt sich entweder vollkommene Hämolyse, oder aber

es bleibt ein ungelöster Erythrozytenrest zurück. Dieser wird abzentrifugiert, und nach Abgießen der obenstehenden Flüssigkeit in 0,1 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure gelöst, wobei eine gelbe bis braune Verfärbung eintritt, die von der Überführung des Hämoglobins in salzsaures Hämatin herrührt. Die so erhaltene Flüssigkeit wird nun quantitativ in das dem Instrumentarium des Sahlischen Hämometers beigegebene graduierte Gläschen übertragen und ihr Farbenton mit dem der Sahlischen Standardlösung verglichen. Die Intensität der Färbung gibt einen brauchbaren Maßstab für den Komplementgehalt des Serums ab. Zahlenmäßig läßt sich derselbe in der Weise ausdrücken, daß angegeben wird, in welcher Flüssigkeitsmenge der Blutkörperchenbodensatz gelöst werden müßte, um gleiche Farbennuance zu geben, wie die Standardlösung. Es hat sich herausgestellt, daß Werte von 0,0—0,1 einem gesteigerten, von 0,1—0,4 einem normalen und von 0,4—0,75 einem verminderten Komplementgehalt entsprechen.

Der Komplementgehalt des Blutserums Erwachsener ist im allgemeinen nur geringen Schwankungen unterworfen; doch fand Moro bei sporttreibenden Menschen erhöhte Werte. Fieber, Anämien, selbst schwere Lungentuberkulose vermochten dagegen nach Lüdke und anderen Forschern keinen wesentlichen Einfluß auf den Komplementreichtum des Blutes zu nehmen, so daß also beim Erwachsenen weder diagnostische noch prognostische Schlüsse aus den Resultaten der „Alexinprobe" gezogen werden können.

Beim natürlich ernährten Kind nimmt nach Moro der Komplementgehalt des Blutes kurz nach der Geburt gleichmäßig zu, um etwa am 5. Tage denselben Wert wie beim Erwachsenen zu erreichen; beim künstlich ernährten Kind dagegen zeigten sich häufiger subnormale Alexinwerte. Bei alimentärer Intoxikation, bei Überfütterung, ferner bei Infektionskrankheiten, besonders bei Pneumonie und Typhus, wurde abnorm hoher Komplementgehalt des Blutes beobachtet, während Komplementarmut oder gar Komplementschwund sich von übler prognostischer Bedeutung erwies.

6. Antihämolytische Reaktionen.

(Hemmung der Kobragifthämolyse durch Serum von Geisteskranken. „Psychoreaktion" von Much und Holzmann.)

Zur Ausführung der „Psychoreaktion" stellt man sich zunächst aus einer 1%igen Stammlösung von Kobragift durch 50fache Verdünnung die eigentliche Versuchslösung her, und bringt dann in eine Reihe von Reagenzgläschen je 0,35 ccm Patientenserum und 1,0, 0,5, 0,25 und 0,1 ccm des verdünnten Kobragiftes. Weiterhin kommt in jedes Gläschen noch 0,5 ccm einer mehrfach mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen 10%igen Aufschwemmung von defibriniertem Menschenblut (am besten Plazentarblut), worauf dann das Gesamtvolumen mit Kochsalzlösung auf 1,85 ccm ergänzt wird. Als Kontrollen dienen Röhrchen, die nur mit der Giftlösung beschickt werden, aber kein Serum enthalten. Nach gründlicher Durchmischung werden alle Proben durch 2 Stunden bei 37° C gehalten und dann weitere 22 Stunden auf Eis gestellt. Soll die Reaktion positiv sein, so muß jenes der mit Serum versetzten Röhrchen, welches die kleinste eben noch lösende Kobragiftdose enthält, vollkommene Hemmung der Hämolyse zeigen. —

Nach den ersten Angaben von Much und Holzmann sollte die Psychoreaktion für manisch depressives Irresein und für Demen-

tia praecox charakteristisch sein und die Unterscheidung dieser Krankheiten von anderen ähnlichen Zuständen, wie Neurasthenie, Hysterie, Imbezillität, Idiotie, sensile Demenz, Paralyse usw. gestatten. Umfangreiche Nachprüfungen haben jedoch ergeben, daß die Reaktion nicht nur bei Geisteskranken der verschiedensten Art, sondern selbst bei unzweifelhaft Gesunden vorkommt, ja daß sie sogar bei Neugeborenen fast konstant zu beobachten ist, so daß also von einer praktischen Verwendung derselben derzeit noch keine Rede sein kann. Immerhin scheint die „Psychoreaktion" tatsächlich bei Nerven- und Geisteskrankheiten häufiger positiv auszufallen als bei anderen Leiden. Welcher Art von Stoffen man die Hemmung der Kobragifthämolyse zuzuschreiben hat, ist heute noch nicht mit Sicherheit zu sagen, wenn auch Grund zu der Vermutung besteht, daß Lipoide, besonders Lezithin, bei ihr beteiligt sein dürften.

7. Verfahren der Komplementablenkung.

Komplementablenkung.

Ein in neuerer Zeit viel und mit Vorteil verwendetes Verfahren der biologischen Eiweißdifferenzierung, das jedoch auf anderen Prinzipien beruht als das Uhlenhuthsche, ist von M. Neisser und Sachs ausgearbeitet worden. Dasselbe hat zur theoretischen Grundlage die Komplementbindung, welche nach den Untersuchungen von Gengou und Moreschi stets dann zu beobachten ist, wenn eiweißartige Antigene bei Gegenwart aktiven Normalserums mit ihren spezifischen Antikörpern in Berührung treten. — Wir halten uns bei der Beschreibung dieses ingeniösen, wenn auch technisch nicht ganz einfachen Verfahrens an die kürzlich von Rickmann gemachten ausführlichen Angaben, welche die Art, wie diese „Ablenkungsmethode" im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie gehandhabt wird, vortrefflich veranschaulichen.

Zur Ausführung der Reaktion ist nun erforderlich:

1. Ein hochwirksames Antiserum gegen jene Eiweißart, deren Anwesenheit in dem zu untersuchenden Material, z. B. einem Blutfleck fraglicher Provenienz, nachgewiesen werden soll.
2. Frisches, komplementhaltiges Normalserum vom Meerschweinchen.
3. Gewaschenes Rinderblut in 5%iger Aufschwemmung.
4. Inaktives, vom Kaninchen gewonnenes Immunserum gegen Rinderblut (Ambozeptorserum). —

Hämolytisches System.

Blutkörperchen, Normalserum und Ambozeptorserum bilden zusammen ein hämolytisches System, in welchem Auflösung der Erythrozyten stattfindet, vorausgesetzt, daß das Komplement nicht von anderer Seite her mit Beschlag belegt wird. Dies tritt aber, wie gesagt ein, wenn gleichzeitig mit dem Komplement ein Eiweißkörper, z. B. Menscheneiweiß und dessen Antikörper in dem Gemisch zugegen ist. In solchem Falle bleibt dann, infolge einer Ablenkung des Komplementes, die Hämolyse aus und dies gestattet, da die Natur des verwendeten Eiweißimmunserums bekannt ist, einen Schluß auf die Provenienz des fraglichen eiweißhaltigen Materials.

Da nun bei der Ausführung des Ablenkungsversuches die quantitativen Verhältnisse der einzelnen dabei verwendeten Reagentien von großer Wichtigkeit sind, so muß ihr eine sorgfältige Wertbestimmung der letzteren vorausgeschickt werden.

Einstellung des Systems.

Zuerst erfolgt die Einstellung des Ambozeptors. Je 1 ccm 5%-iger Rinderblutaufschwemmung werden mit je 0,1 ccm Meerschweinchenserum und absteigenden Mengen des inaktivierten Ambozeptorserums gemischt, wobei in allen Röhrchen durch Auffüllen mit physiologischer Kochsalzlösung gleiches Volumen (2,1—2,5 ccm) hergestellt wird. Die Gemische werden 2 Stunden bei 37° C gehalten. Danach wird das Resultat notiert. Die Einstellung des Ambozeptors veranschaulicht folgende Tabelle.

Blut	Ambozeptor ccm	Komplement ccm	Hämolyse
1 ccm 5%iges Rinderblut	0,0025	0,1	komplett
do.	0,0015	0,1	"
do.	0,001	0,1	"
do.	0,00075	0,1	"
do.	0,0005	0,1	fast komplett
do.	0,00035	0,1	stark
do.	0,00025	0,1	"
do.	0,00015	0,1	"
do.	0,0001	0,1	mäßig
do.	—	0,1	—

Die komplettlösende Dosis liegt hiernach zwischen 0,0005 und 0,00075 ccm des Ambozeptors. Zu den weiteren Versuchen wird in der Regel das $1^1/_2$—2fache Multiplum der komplettlösenden Dosis, hier also 0,001 ccm, benutzt.

Für diese Ambozeptormenge wird nun, nach dem aus der nächsten Tabelle ersichtlichen Schema, der erforderliche Komplementbedarf festgestellt.

Blut	Ambozeptor ccm	Komplement ccm	Hämolyse
1 ccm 5%iges Rinderblut	0,001	0,1	komplett
do.	0,001	0,075	"
do.	0,001	0,05	fast komplett
do.	0,001	0,035	stark
do.	0,001	0,025	mäßig
do.	0,001	0,015	"
do.	0,001	0,01	wenig
do.	0,001	—	—

Die komplettlösende Dosis des benutzten Meerschweinchenserums liegt demnach zwischen 0,05 und 0,075 ccm. Wir verwenden wieder ein $1^1/_2$—2faches Multiplum, im vorliegenden Falle 0,1 ccm.

Das zu verwendende hämolytische System besteht also aus:

1 ccm 5%iges Rinderblut,
0,001 ccm Ambozeptorserum,
0,1 ccm Meerschweinchenkomplement.

Unter Verwendung dieses Systems wird nunmehr der Wirkungswert des Eiweißantiserums, das zur Identifizierung der fraglichen Substanz dienen soll, bestimmt. Wir wollen annehmen, es handle sich um den Nachweis, ob ein auf einem Kleidungsstück befindlicher Blutfleck vom Menschen herrühre oder nicht. Das zu benutzende Antiserum wird dann ein solches sein müssen, das durch Behandlung von

Kaninchen mit Menschenblut oder -Serum gewonnen wurde, und es muß nun festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen dasselbe noch imstande ist, beim Zusammentreffen mit Mencheneiweiß die Ablenkungsreaktion zu geben, d. h. die Hämolyse in obigem System zu verhindern. Zu diesem Zweck werden drei Parallelreihen mit absteigenden Mengen des Antiserums und je 0,1 ccm Meerschweinchenserum angelegt. Außerdem erhält

Reihe a) je 0,1 ccm eines 1 : 100 verdünnten Menschenserums,
„ b) „ 0,1 „ „ 1 : 1000 „ „
„ c) „ 0,1 „ physiologische Kochsalzlösung.

Diese drei Reihen werden 1 Stunde bei 37° gehalten, damit genügende Bindung des Komplements eintreten kann. Dann erst werden alle Röhrchen mit 1 ccm Blutaufschwemmung und 0,001 ccm Ambozeptorserum beschickt. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle.

Antiserum ccm	Hämolyse von 1 ccm 5%igem Rinderblut		
	a 0,001 ccm Menschenserum	b 0,0001 ccm Menschenserum	c kein Menschenserum
0,1	Spur	Spur	komplett
0,075	„	„	komplett
0,05	„	0	komplett
0,035	0	0	komplett
0,025	0	0	komplett
0,02	0	Spur	komplett
0,015	0	wenig	komplett
0,01	Spur	wenig	komplett
0	komplett	komplett	komplett

Um nun die für das Ablenkungsverfahren geeignete Dosis des Antiserums auszuwählen, ist noch folgendes zu bedenken. Da man für die praktische Anwendung fordern muß, daß das Antiserum mindestens $^1/_{10000}$ ccm des fraglichen Serums (hier des Menschenserums) nachzuweisen erlaubt, so werden in der Reihe b jene Mengen in Betracht kommen, die eine vollständige Aufhebung der Hämolyse bewirken, wobei andererseits aber auch das notwendige Minimum nicht allzusehr überschritten werden soll. Deshalb ist im vorliegenden Falle als Testdose des Antiserums etwa 0,033 ccm (d. i. 0,2 ccm einer 6 fachen Verdünnung desselben: $^1/_6 \cdot 0{,}2 = 0{,}033$) zu wählen.

Ablenkungsversuch.

Das Antiserum ist durch die einmalige Bestimmung für alle weiteren Untersuchungen eingestellt, und damit sind die Vorarbeiten für den eigentlichen Ablenkungsversuch erledigt, der nun sofort beginnen kann.

Die Versuchsanordnung gestaltet sich folgendermaßen: wir wählen exempli causa zwei verschiedene, zu identifizierende Flüssigkeiten, nämlich einerseits Menschenserum a), andererseits Schweineserum b), welche das zu untersuchende Material darstellen mögen. Je 0,2 ccm $^1/_6$ Antiserum werden nun mit 0,1 ccm Meerschweinchenserum und absteigenden Mengen der fraglichen Flüssigkeiten a und b gemischt, und dann nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank mit 1 ccm 5%igem Rinderblut und 0,001 Ambozeptor versetzt. Außerdem sind noch analoge Kontrollen, aber ohne Antiserum, anzulegen, die somit nur das

zu prüfende Antigen und Komplement enthalten, und nach 1 Stunde, wie die übrigen Röhrchen, mit Blut und Ambozeptor beschickt werden. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle:

Menge der fraglichen Flüssigkeit ccm	Hämolyse		Hämolyse	
	Flüssigkeit a (Menschenserum)	Kontrolle	Flüssigkeit b (Schweineserum)	Kontrolle
0,1	0	komplett	komplett	komplett
0,01	0			
0,001	0			
0,0001	0			
0,00001	Spur			
0	komplett			

Wie man sieht, tritt das Phänomen der Komplementablenkung nur bei der Flüssigkeit a, also bei dem Menschenserum auf, und zwar derart, daß selbst die minimale Menge von 0,00001 ccm noch eine fast vollkommene Hemmung der Hämolyse erzeugt, während selbst ein 10000faches Multiplum dieser Menge bei Verwendung von Schweineserum nicht die geringste Reaktion gibt. Damit ist die Diagnose gesichert, die somit dahin lautet, daß a tatsächlich Menschenserum enthalten muß, b dagegen keine Spur von einer derartigen Beimengung erkennen läßt.

Als besonderen Vorteil des Verfahrens der Komplementablenkung gegenüber der Uhlenhuthschen Präzipitationsmethode wird die größere Spezifität desselben hervorgehoben, die wenigstens z. T. daher rührt, daß hier das Antieiweißserum in größerer Verdünnung benutzt werden kann und muß, wodurch die störende Wirkung der stets vorhandenen heterologen Partialantikörper wesentlich eingeschränkt wird. Bei der Präzipitationsmethode ist dagegen eine beträchtliche Verminderung der Antiserummenge nicht tunlich, da dann auch die homologe Reaktion an Intensität soviel einbüßt, daß die Wahrnehmung der Fällung bei starken Verdünnungen des Antigens, wie sie besonders die forensische Praxis fordert, erschwert sein kann.

Dagegen stellt die größere Umständlichkeit des Verfahrens der Komplementablenkung zweifellos einen nicht geringen Übelstand dar, der allerdings für Laboratorien, die für solche Zwecke eingerichtet sind, weniger in Betracht kommt, da ja sowohl das Antieiweißserum wie das Ambozeptorserum im eingefrorenen Zustand beliebig lange unverändert konserviert werden kann und somit vor jedem Versuch nur die Wertigkeit des komplementhaltigen Meerschweinchenserums bestimmt zu werden braucht, wenn der Titer der beiden anderen Sera einmal festgelegt wurde.

Nachweis antibakterieller Ambozeptoren.

Besonders hervorgehoben muß noch werden, daß die Methode der Komplementablenkung mit großem Erfolg auch zum Nachweis bakterieller Eiweißstoffe bezw. antibakterieller Ambozeptoren im Blute Infektionskranker verwendet worden ist, und wohl berufen erscheint, noch eine große Rolle in der Serodiagnostik zu spielen.

Zum Nachweis solcher spezifischen Ambozeptoren ist, neben dem früher erwähnten hämolytischen System (also Blut, Komplement und hämolytischem Immunserum), nur ein entsprechendes Bakterienextrakt erforderlich, das, nach der von Leuchs für Bact. typhi und seine Ver-

wandten gegebenen Beschreibung, in folgender Weise herzustellen ist: KOLLEsche Schalen, deren beimpfbare Oberfläche etwa der von 10 Agarröhrchen entspricht, werden mit den betreffenden Bakterienarten, deren Antikörper im Serum nachgewiesen werden sollen, infiziert, der Bakterienrasen nach 24stündiger Bebrütung bei 37° mit je 5 ccm sterilem destillierten Wasser abgeschwemmt, diese Aufschwemmung dann zur Abtötung der Bakterien 24 Stunden bei 60° gehalten und dann weitere 24 Stunden im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen. Hierauf wird die Aufschwemmung energisch zentrifugiert und die klare überstehende Flüssigkeit mit 0,5% Phenol versetzt im Eisschrank konserviert, wo sie sich mindestens 6—8 Wochen unverändert brauchbar erhält.

Bei Vermischung entsprechender Mengen dieser Extrakte mit dem zu prüfenden Serum des Patienten tritt in dem hämolytischen System dann Komplementbindung ein, wenn das Serum tätsächlich die spezifischen Antikörper für die betreffende Bakterienart beherbergt. — Auf diese Weise gelang ein sicherer Nachweis der Immunstoffe nicht nur bei einer Reihe von Typhusfällen, sondern auch bei verschiedenen Fällen von chronischer Gonorrhöe, bei Arthritis, Epididymitis, Iritis, bei gonorrhöischen Adnexerkrankungen, bei Lepra, Tuberkulose, Variola, Rhinosclerom, Rotz usw. Ja selbst bei parasitären Erkrankungen, welche nicht durch Mikroorganismen hervorgerufen werden, wie bei der Echinokokkeninfektion des Menschen und der Tiere hat sich die Methode der Komplementbindung bereits als außerordentlich wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bewährt, wobei als Antigen in diesem Falle der Inhalt von Echinokokkusblasen fungierte.

Luesdiagnose.

Besonderes, und zwar berechtigtes Aufsehen machte endlich die von WASSERMANN, NEISSER und BRUCK zuerst bewiesene Anwendbarkeit der Methode zur Serodiagnostik der Syphilis, der wir, ihrer praktischen Wichtigkeit halber, noch eine kurze Besprechung widmen müssen. Die genannten Forscher konnten nämlich zeigen, daß das Serum syphilitischer Menschen oder auch Affen bei der Vermischung mit Extrakten aus luetischen Organen (Plazenten, Föten usw.) ebenfalls Komplement absorbiert, und schlossen hieraus auf die Anwesenheit spezifisch syphilitischer Stoffe in den Gewebsextrakten einerseits, von spezifisch antisyphilitischen Immunkörpern in dem Serum andererseits.

Als hämolytisches System empfehlen die genannten Forscher für die Zwecke der Serumdiagnostik der Syphilis Hammelblut, ein Ambozeptorserum, das durch Vorbehandlung von Kaninchen mit gewaschenen Hammelerythrozyten gewonnen wurde und Meerschweinchenkomplement. Das Ambozeptorserum soll so stark sein, daß bei Zusatz von 0,1 ccm frischen Meerschweinchenserums 0,001—0,0005 ccm noch imstande sind, 1 ccm 5%iger Hammelblutaufschwemmung nach 2stündigem Aufenthalt bei 37° vollkommen zu lösen. Ebenso wie das zu untersuchende Serum des luesverdächtigen Patienten muß das Ambozeptorserum vollkommen klar zentrifugiert und sofort nach der Gewinnung inaktiviert werden. Nachträglich sich bildende Trübungen sind ebenfalls sorgfältig zu entfernen. Das Komplementserum muß stets am Versuchstage frisch gewonnen sein und darf keine Hämoglobinbeimengungen oder Trübungen enthalten.

Die Gewebsextrakte endlich werden (nach MICHAELIS) in folgender Weise hergestellt. Die Leber eines syphilitischen Fötus wird in eingefrorenem Zustande beliebig lange aufbewahrt und einige Tage

vor Anstellung der Versuchsreihen teilweise zu Extrakt verarbeitet. Zu diesem Zweck wird ein Teil Leber nach gründlicher Verreibung unter Zusatz von etwas Seesand mit 5 Teilen physiologischer Kochsalzlösung und $^1/_2$ Teil 5 $^0/_0$ iger Karbolsäurelösung mehrere Stunden im Schüttelapparat behandelt und dann noch etwa weitere 4 Tage oder länger im Eisschrank (aber nicht unter 0^0) sich selbst überlassen. So wird der Extrakt auch weiterhin, ohne zu filtrieren oder zu zentrifugieren, aufbewahrt.

Für den eigentlichen Versuch werden dann nach Bedarf kleine Mengen durch scharfes Zentrifugieren geklärt und stellen in gebrauchsfertigem Zustand eine opaleszierende aber von sichtbaren Inhomogenitäten freie Flüssigkeit dar, die das Syphilisantigen enthalten soll. Der Extrakt muß zu 0,2 ccm imstande sein, mit 0,1 ccm sicher luetischen Serums vollkommene Hemmung hervorzurufen, darf dagegen mit 0,2 ccm normalen menschlichen Serums keine Hemmung erzeugen und muß auch für sich allein in der Menge von 0,5 ccm unwirksam sein, widrigenfalls er mit physiologischer Kochsalzlösung passend zu verdünnen wäre.

Der entscheidende serodiagnostische Versuch wird dann in der gleichen Weise angestellt, wie früher ausführlich beschrieben wurde. Als Beispiel diene ein derartiges Experiment von Wassermann und Meyer.

Zur Untersuchung kam die Spinalflüssigkeit eines auf Lues zu untersuchenden Individuums und zwar in der Menge von 0,2 ccm; als Kontrolle diente Lumbalflüssigkeit eines sicher nicht syphilitischen Individuums und eines Patienten mit zweifelloser Lues. Diese Serummengen wurden nun mit 0,1 ccm Meerschweinchenkomplement und mit 0,2 ccm Organextrakt eines syphilitischen Kindes versetzt, und abermals eine Kontrolle mit Extrakt von einem sicher nicht luetischen Kinde hinzugefügt, worauf die verschiedenen Gemische eine Stunde lang bei 37^0 C stehen gelassen, und dann sämtlich mit 1 ccm 5 $^0/_0$ iger Hammelblutaufschwemmung und mit 0,001 ccm Ambozeptorserum (d. i. der doppelten lösenden Dose) beschickt wurden.

Das Resultat war folgendes:

Lumbalflüssigkeit	Extrakt	Komplement 1:10	Hämol. Ambozeptor 1:1000	Blut 5 $^0/_0$	Ergebnis
0,2 ccm (des Patienten)	luet. Leber 0,2	1 ccm	1 ccm	1 ccm	vollk. Hemmung
0,2 „ „ „	norm. Leber 0,2	1 „	1 „	1 „	vollk. Lösung
0,2 „ „ „	1 ccm phys. NaCl	1 „	1 „	1 „	„ „
0,4 „ „ „	1 „ „ „	1 „	1 „	1 „	„ „
1 „ NaCl	luet. Leber 0,2	1 „	1 „	1 „	„ „
1 „ „	„ „ 0,4	1 „	1 „	1 „	„ „
0,2 „ nicht luetisch	„ „ 0,2	1 „	1 „	1 „	„ „
0,2 „ sicher luetisch	„ „ 0,2	1 „	1 „	1 „	vollst. Hemmung
0,2 „ „ „	norm. Leber 0,2	1 „	1 „	1 „	vollk. Lösung
1 „ phys. NaCl	1 ccm phys. NaCl	1 „	1 „	1 „	„ „

Wie man sieht, gab nur das Serum des Luetikers und des zu untersuchenden Patienten bei seiner Vermischung mit dem luetischen Gewebsextrakt das Phänomen der Komplementablenkung, während sonst überall, auch bei den verschiedenen Kontrollproben, die wohl keiner be-

sonderen Erläuterung bedürfen, vollkommene Lösung beobachtet wurde. Nach dem Ausfalle dieses Versuchs wäre also die Frage, ob das vorliegende Serum von einem syphilitischen Individuum stamme, zu bejahen, das Ergebnis der Serodiagnostik also als positiv zu verzeichnen.

Die Brauchbarkeit dieser serodiagnostischen Methode der Syphilis, die übrigens neuerdings die verschiedensten Modifikationen und Vereinfachungen erfahren hat, kann heute wohl als vollkommen sichergestellt gelten, und es gelang z. B. Citron der Antikörpernachweis fast in allen Fällen von Syphilis jeglichen Stadiums; dabei stellte sich heraus, daß der Antikörpergehalt des Serums meist um so größer war, je länger das Virus auf den Körper einzuwirken Gelegenheit hatte und je häufiger Rezidive aufgetreten waren, daß derselbe hingegen durch die Quecksilberkur herabgesetzt, wenn nicht ganz aufgehoben wurde. Aber auch bei den syphilitischen Folgekrankheiten, bei Tabes und Paralyse, ergab sich in einem hohen Prozentsatz der Fälle ein positives Resultat, wie aus den folgenden, von Wassermann kürzlich mitgeteilten Daten zu entnehmen ist. Hiernach gelang der Nachweis der syphilitischen Antikörper

Luesreaktion bei Tabes und Paralyse.

bei manifester Lues aller Stadien in über 90%
bei progressiver Paralyse in 96%
bei Tabes in . . . . 70—80%

der untersuchten Fälle.

Um so merkwürdiger erscheint demgegenüber die Tatsache, daß trotz der praktischen Zuverlässigkeit der Reaktion die theoretischen Grundlagen derselben irrige gewesen zu sein scheinen. Denn, wie Michaelis, Weil und Braun und andere Forscher zeigen konnten, gelingt die Reaktion auch bei Anwendung nicht syphilitischer Leberextrakte, wenn auch graduelle Unterschiede gegenüber den syphilitischen Extrakten nicht geleugnet werden können. Es erweckt dies gewiß berechtigte Zweifel, ob die Reaktion wirklich das Vorhandensein eines Antikörpers gegen den Syphiliserreger oder seine Gifte anzeigt, und ob es sich nicht vielmehr, wie Michaelis meint, um einen Stoff handelt, der zwar mit dem Syphiliserreger nichts zu tun hat, aber in syphilitischen Organen reichlicher vorhanden oder aus ihnen besser extrahierbar ist als aus normalen. Es liegt nahe, dabei an Substanzen lipoider Natur zu denken: denn es hat sich gezeigt, daß man an Stelle des Leberextraktes alkoholische Auszüge aus Meerschweinchenherzen, Lezithin, ja sogar oleïnsaures Natron und gallensaure Salze verwenden kann, eine Tatsache, die man zu wesentlichen Vereinfachungen der Methodik benutzt hat, worauf wir jedoch an dieser Stelle nicht näher eingehen können.

Erwähnt sei nur noch, daß die Firma Merck ein von v. Dungern angegebenes „Syphilisdiagnostikum für die Sprechstunde" in den Handel bringt, welches aus dem in alkoholischer Lösung befindlichen Organextrakt, aus einer abgewogenen Menge getrockneten Ambozeptorserums von bekanntem Titer, und aus Meerschweinchenkomplement besteht, das auf Papier eingetrocknet ist. Das Diagnostikum soll gestatten, die Reaktion ohne besondere Vorkenntnisse und vor allem ohne Laboratoriumseinrichtungen anzustellen.

8. Antifermentative Reaktionen.

(Bestimmung der antitryptischen Kraft des Blutes.)

Zur Ausführung dieser von Müller und Jochmann angegebenen Reaktion benutzt man nach Marcus eine Trypsinlösung, die durch Auflösen von 0,1 g Trypsin (Kahlbaum) in einem Gemisch von 5 ccm Glyzerin und 5 ccm destilliertem Wasser hergestellt wird. Diese Trypsinlösung wird mit dem zu untersuchenden Blut bezw. Serum in verschiedenen Mengenverhältnissen zusammengebracht, derart, daß etwa je 1 Öse Blut mit $^1/_2$, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Ösen Trypsinlösung in kleinen Schälchen gemischt wird. Von jeder dieser Mischungen kommen 6—8 Ösen getrennt auf eine Löfflersche Serumplatte. Eine Testplatte erhält zur Kontrolle nur einige Ösen der Trypsinlösung ohne jeglichen Blutzusatz. Sämtliche Platten werden 5 Stunden lang im Brutschrank gehalten, und darauf beobachtet, ob sich infolge der verdauenden Wirkung des Trypsins auf ihrer Oberfläche flache Dellen gebildet haben oder ob die Dellenbildung durch den Blutzusatz gehemmt wurde. Ist beispielsweise auf diese Weise festgestellt worden, daß bei dem Gemisch von 1 Teil Blut mit 3 Teilen Trypsinlösung noch Dellenbildung auftritt, daß sie aber bei einer Mischung von 1 Teil Blut mit 2 Teilen Trypsinlösung bereits ausbleibt, so wird dem Blute ein Titer von 3 : 1 zugeschrieben. Durch Vergleich mit dem Titer normaler Blutproben läßt sich dann ermitteln, ob in dem speziellen vorliegenden Falle eine Erhöhung oder Erniedrigung der antitryptischen Kraft des Blutes besteht.

Eine etwas genauere, wenn auch kompliziertere Methode der Antitrypsinbestimmung haben v. Bergmann und Meyer ausgearbeitet. Bei derselben wird als Indikator nicht die Dellenbildung auf einer Serumplatte, sondern die vollkommene Verdauung einer verdünnten Kaseïnlösung benutzt, die dann beim Ansäuern mit Essigsäure keine Fällung oder Trübung mehr geben darf, sondern vollkommen klar bleiben muß. Die antitryptische Kraft des Serums wird hierbei durch die Anzahl von ccm Trypsinlösung ausgedrückt, welche 1 ccm des Serums in ihrer verdauenden Wirkung zu paralysieren vermag. So bedeutet also z. B. die Angabe

$$\text{Anti T}\ {}^{37^0}_{^1/_2\ \text{St.}} = 130,$$

daß 1 ccm des fraglichen Serums bei $^1/_2$ stündiger Bebrütung bei 37° imstande ist, 130 ccm der verwendeten (1 ‰igen) Trypsinlösung unwirksam zu machen. —

Wie sich herausgestellt hat, findet sich eine oft recht beträchtliche Steigerung der antitryptischen Kraft des Blutes besonders bei Karzinomkranken, aber auch bei Patienten, die an anderen konsumptiven Krankheiten, Tumoren, schweren Lungentuberkulosen und dergleichen leiden. Es scheint, daß der vermehrte Antitrypsingehalt des Blutes in diesen Fällen mit dem gesteigerten Gewebszerfall, bezw. mit Vorgängen der Gewebseinschmelzung zusammenhängt, wenn es auch noch als fraglich dahingestellt bleiben muß, ob hierbei der Untergang von Leukozyten und das damit verbundene Freiwerden von tryptischem Leukozytenferment in der Tat, wie manche Forscher anzunehmen geneigt sind, im Sinne einer Autoimmunisierung zu wirken vermag.

9. Phagozytäre Reaktionen (Bestimmung der opsonischen Kraft des Blutserums).

Opsoninbestimmung.

Wir halten uns bei der Beschreibung der Technik der Opsoninbestimmung an die ausführlichen Angaben, die vor kurzem von Bine und Lissner gemacht wurden. Es sind zu diesem Zwecke erforderlich:

1. das zu untersuchende Blutserum des Kranken.
2. Serum normaler Individuen als Kontrolle,
3. gewaschene Blutkörperchen,
4. eine Bakterienemulsion.

Das Serum gewinnt Wright mit Hilfe eines kleinen Glasröhrchens von der in Fig. 22 abgebildeten Form, indem er mit dem spitz ausgezogenen Ende desselben nahe der Nagelwurzel in den Finger sticht, in dem das Blut durch Umwicklung der zentralen Partie angestaut worden war. Dann werden beide Enden des Röhrchens abgebrochen, das Blut durch *A* angesogen und dann das Ende *B* etwa 4—5 cm unterhalb der Ampulle des Röhrchens vorsichtig abgeschmolzen. Natürlich muß jede stärkere Erwärmung des Blutes unbedingt vermieden werden. Hat sich dann beim Erkalten des abgeschmolzenen Endes das Blut weiter in das Glasröhrchen zurückgezogen, so kann auch bei *B* abgeschmolzen werden und nun, nach erfolgter Gerinnung des Blutes, das Röhrchen mit dem gebogenen Ende an den Rand eines Zentrifugengläschens angehängt werden. Hat sich durch kräftiges Zentrifugieren das Serum vom Blutkuchen getrennt, so wird das gebogene Ende des Röhrchens abgeschnitten und das Serum mit Hilfe einer Glaskapillare entnommen. (Natürlich kann das Serum aber auch unter Umständen auf andere Weise gewonnen werden.)

Zur Gewinnung der Blutkörperchen werden einige Blutstropfen eines gesunden Individuums in eine kleine Glastube gebracht, die zu $^2/_3$ mit einer (täglich frisch zu bereitenden) 1,5 $^0/_0$ igen Lösung von zitronsaurem Natron gefüllt ist. Nach gründlicher Mischung werden die Blutkörperchen abzentrifugiert, die klare Flüssigkeit abgegossen oder abpipettiert und durch 0,85 $^0/_0$ ige Kochsalzlösung ersetzt, worauf neuerdings zentrifugiert wird. Nachdem auch die Hauptmasse der Kochsalzlösung durch Abpipettieren entfernt worden, verteilt man die Blutkörperchen durch Schütteln in dem Rest der Flüssigkeit und hat hiermit die gebrauchsfertige Aufschwemmung hergestellt, die natürlich auch jedesmal erneuert werden muß, da sich die Zellen schon bei mehrstündigem Stehen verändern.

Was endlich die Bakterienemulsion betrifft, so ist ihre Herstellung nach der Art der verwendeten Mikroorganismen verschieden. Meist wird man eine Öse 24 stündiger Agarkultur mit physiologischer Kochsalzlösung verreiben und das Gemisch dann durch weiteren Zusatz dieser Lösung passend verdünnen. Für Untersuchungen bei Tuberkulose wird empfohlen, die getrockneten abgetöteten Bazillen zu benutzen, die von den Höchster Farbwerken zu beziehen sind. Nachdem eine geringe Quantität dieses Präparats in einem Achatmörser zu einem feinen Pulver zerstoßen wurde, verreibt man dasselbe unter tropfenweisem Zusatz von 1,5 $^0/_0$ iger Kochsalzlösung zu einer dickflüssigen Emulsion, die dann 1 Stunde lang bei 60° sterilisiert wird. Sie kann am besten in einem Glasröhrchen, dessen eines geschlossenes Ende dünn ausgezogen ist, aufbewahrt werden, bleibt aber höchstens 10 Tage lang

benutzbar. In dem nach unten gerichteten dünnen Ende setzen sich etwaige gröbere Bakterienklumpen ab und können durch Abschneiden des Röhrchens entfernt werden. Vor dem Gebrauch muß die Bakterienemulsion noch darauf geprüft werden, ob sie eine genügende Zahl von Bazillen enthält.

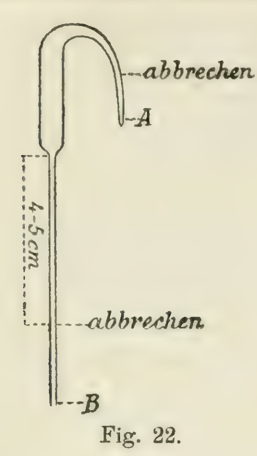


Fig. 22.

Sind nun die drei zur Anstellung des Versuchs notwendigen Flüssigkeiten, nämlich Serum-, Blut- und Bakterienemulsion, vorgerichtet, so wird mittels einer 16 cm langen Kapillare je ein Teil dieser Flüssigkeiten abgemessen und aufgesogen. Zu diesem Zweck wird die Kapillare (Fig. 23), deren oberes Ende entsprechend der Weite des Glasrohrs, aus dem sie durch Ausziehen hergestellt wurde, in eine Erweiterung von etwa $^1/_2$ cm Durchmesser übergeht und mit einer Gummikappe armiert ist, an ihrem unteren Ende mit einer willkürlichen Marke versehen. Mit Hilfe der Gummisaugkappe wird nun erst die eine der erwähnten drei Flüssigkeiten bis zu dieser Marke angesaugt, dann etwas Luft nachgesaugt; dann folgt die zweite Flüssigkeit, die somit zunächst von der ersten durch eine Luftblase getrennt bleibt; endlich wird, nachdem wieder etwas Luft eingesaugt wurde, auch die dritte Flüssigkeit bis zur Marke nachsteigen gelassen, so daß sich in der Kapillare nun vollkommen gleiche Volumina von Serum, Blutkörperchen- und Bakterienemulsion vorfinden. Die Kapillare wird sofort gegen einen Objektträger ausgeblasen, die Flüssigkeit auf demselben möglichst rasch aber gründlich gemischt, wieder angesaugt und das untere Ende des Röhrchens abgeschmolzen. So kommt die gefüllte Kapillare für 20—30 Minuten in den Brutschrank, der auf 37° C eingestellt ist.

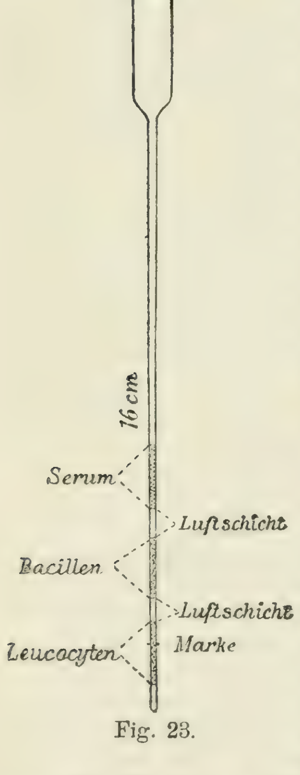
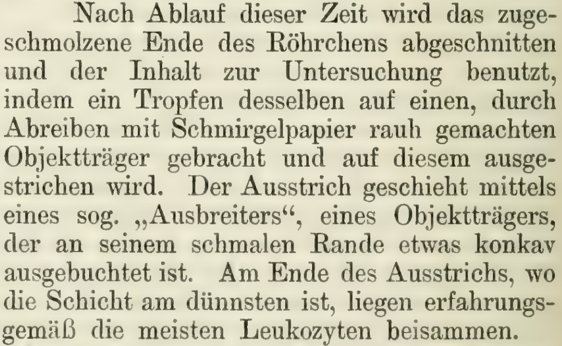


Fig. 23.



Nach Ablauf dieser Zeit wird das zugeschmolzene Ende des Röhrchens abgeschnitten und der Inhalt zur Untersuchung benutzt, indem ein Tropfen desselben auf einen, durch Abreiben mit Schmirgelpapier rauh gemachten Objektträger gebracht und auf diesem ausgestrichen wird. Der Ausstrich geschieht mittels eines sog. „Ausbreiters", eines Objektträgers, der an seinem schmalen Rande etwas konkav ausgebuchtet ist. Am Ende des Ausstrichs, wo die Schicht am dünnsten ist, liegen erfahrungsgemäß die meisten Leukozyten beisammen.

Die Fixierung des Ausstrichs geschieht durch 2—3 Minuten währende Einwirkung einer gesättigten Sublimatlösung, die Färbung je nach der Art der verwendeten Bakterien nach Ziehl-Neelsen, oder mit Karbolthionin, verdünnter Giemsalösung usw. — Nun schreitet man zur Bestimmung der „phagozytischen Zahl", und zwar durch Aus-

Phagozytische Zahl.

zählung der Bakterien in mindestens 100 Leukozyten, wobei etwa 2—8 Bazillen auf einen Phagozyten kommen sollen. Sind weniger oder mehr Bakterien vorhanden, so ist die Zählung schwieriger bezw. ungenau. Berechnet man nun hieraus die durchschnittlich von einem Leukozyten aufgenommene Anzahl von Bakterien, so erhält man die phagozytische Zahl, wobei als Norm jener Wert angenommen wird, der sich im Mittel bei der Untersuchung von mindestens drei gesunden Personen ergibt.

Opsonischer Index.

Die phagozytische Zahl des betreffenden Patienten geteilt durch die normale phagozytische Zahl liefert dann den opsonischen Index des Patienten, den ja WRIGHT, wie wir wissen, zur Richtschnur seines therapeutischen Handelns nimmt.

Die Opsoninbestimmung wird aber nicht nur zur klinischen Beurteilung des Krankheitszustandes bei infektiösen Prozessen und zum Zwecke einer fortwährenden Kontrolle der therapeutischen Maßnahmen, speziell der WRIGHTschen Bakterieneinspritzungen, ausgeführt, sondern sie kann auch rein diagnostischen Zwecken dienstbar gemacht werden. Auf Grund der WRIGHTschen Theorien und Beobachtungen gelten hierfür die folgenden Regeln. Ist der opsonische Index einer bestimmten Bakterienspezies gegenüber dauernd normal, so ist eine Infektion mit derselben als ausgeschlossen zu betrachten; ist der Index dauernd herabgesetzt, so handelt es sich um einen lokalen Prozeß, ist er dauernd erhöht, so ist die Infektion überwunden oder eine künstliche Impfung vorangegangen. Da die Immunopsonine thermoresistenter sind als die normalen, so beweist ferner eine große Differenz zwischen den Indices des erhitzten und nicht erhitzten Serums, daß es sich um normale, nicht durch Bakterienresorption veränderte Opsoninverhältnisse handelt, während im gegenteiligen Falle, wenn also die Wirksamkeit des Serums durch die Erhitzung nicht wesentlich beeinflußt wird, Infektion oder Immunisierung anzunehmen wäre.

Es sei noch besonders hervorgehoben, daß die beschriebene Technik mit größter Genauigkeit eingehalten werden muß, da bereits geringe Abweichungen der Temperatur, der Brutdauer, die Verwendung ungenügend gewaschener Blutkörperchen usw. die Resultate unzuverlässig machen können. Eine ganze Reihe von Forschern steht infolgedessen heute bereits auf dem Standpunkt, daß die WRIGHTsche Methode sich weder in die Privatpraxis noch in die Klinik dauernden Eingang verschaffen dürfte, sondern daß die Bestimmung des opsonischen Index im besten Falle besonderen Speziallaboratorien mit eigens geschultem Personal vorbehalten bleiben müsse.

Eine wesentliche Vereinfachung und Erleichterung der Methode dürfte übrigens der von verschiedenen Seiten gemachte Vorschlag bedeuten, nicht mehr den opsonischen Index zu ermitteln und also auszuzählen, wieviele Bakterien durchschnittlich von einem Phagozyten gefressen werden, sondern sich mit der Feststellung zu begnügen, wie viel Prozent der polymorphkernigen Leukozyten überhaupt bei der Aufnahme der Bakterien beteiligt waren. Diese Prozentzahl geht, wie durch besondere Untersuchungen festgestellt wurde, im allgemeinen mit dem opsonischen Index parallel, ihre Bestimmung ist jedoch weit geringeren Fehlerquellen unterworfen.

Literatur.

Bandelier und Roepke, Lehrb. d. spezif. Diagn. u. Ther. d. Tuberk. Würzburg 1908.
Wolff-Eisner, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 22.
Citron, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 8.
Erlandsen, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 38.
H. Pfeiffer, Das Problem der Eiweißanaphylaxie. G. Fischer, 1910.
Porges, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 6.
v. Pirquet, Wien. med. Wochenschr., 1907, Nr. 28.
de Haan und Hoogkamer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LV, 1906.
Stern und Korte, Berl. klin. Wochenschr., 1904.
Hahn, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905.
Uhlenhuth, Beihefte zur Med. Klinik, 1907, H. 9.
Ders., Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut usw. Gustav Fischer, Jena 1905.
Langer, „Deutscher Imker“ aus Böhmen, 1908. Arch. f. Hyg. 1909.
Fornet und Schereschewsky, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 41.
Dies., Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 30.
Neisser und Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1905 und 1906.
Gengou, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902.
Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., 1905.
Rickmann, Arbeiten aus dem Königl. Institut f. experim. Ther. in Frankfurt, 1907.
Bauer, ebenda.
Wassermann, Neisser, Bruck und Schucht, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LV, 1906.
Citron, Berlin. klin. Wochenschr., 1907.
Michaelis, Berlin. klin. Wochenschr., 1907.
Wassermann, Jahrervers. d. Gesellsch. d. Nervenärzte, Heidelberg, Oktober 1908.
Pröscher, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXI, 1902.
Kafka, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL, 1906.
Moro, Münchn. med. Wochenschr., 1907, Nr. 21 und 31.
Much und Holzmann, Münchn. med. Wochenschr., 1909, Nr. 20.
Bine und Lissner, Münchn. med. Wochenschr., 1907, Nr. 51.

XXV. Anwendung der Immunitätslehren auf einige Probleme der Physiologie, Pathologie und allgemeinen Biologie.

Begreiflicherweise haben die außerordentlichen Fortschritte, welche die Immunitätslehre in den letzten Jahren zu verzeichnen hatte, reichlich Veranlassung gegeben, die neugewonnenen Anschauungen und experimentellen Methoden auch auf eine Anzahl ferner abliegender physiologischer bezw. pathologischer Probleme anzuwenden und somit auch auf anderen Gebieten ihre Leistungsfähigkeit zu erproben. Zum Teil mit recht erfreulichem Erfolge. Es sei gestattet, einige der wichtigsten dieser Anwendungen, die von allgemein medizinischem Interesse sein dürften, hier in Kürze zu besprechen.

Paroxysmale Hämoglobinurie.

Am naheliegendsten und daher auch am frühesten studiert waren die Beziehungen der Hämolysine zu gewissen pathologischen Prozessen, speziell zu der paroxysmalen Hämoglobinurie, jener merkwürdigen Erkrankung, bei der es unter dem Einflusse von Erkältungsschädlichkeiten zum Zerfalle roter Blutkörperchen und zur Ausscheidung von Hämoglobin im Harne kommt.

Hatte man zur Erklärung dieser offenbar im Blute sich abspielenden hämolytischen Vorgänge eine Zeitlang angenommen, daß es sich hierbei um besonders leicht zerstörbare rote Blutkörperchen handle, die unter dem direkten Einfluß der Abkühlung ihr Hämoglobin abgeben sollten, so mußte diese Auffassung doch bald verlassen werden, als von den verschiedensten Seiten festgestellt wurde, daß die Erythrozyten dieser Kranken in vitro gegen Abkühlung nicht empfindlicher sind, als die normaler Individuen. Konnte also die Ursache der Hämoglobinämie nicht in dem Verhalten der roten Blutkörperchen selbst gesehen werden, so lag die Vermutung außerordentlich nahe, daß bei derselben toxische Substanzen, eventuell Hämolysine eine Rolle spielen könnten und man hat sich denn auch vielfach bemüht, solche Substanzen im Blute der Kranken entweder zur Zeit des Anfalles selbst oder in dem anfallsfreien Intervalle nachzuweisen. Freilich ergaben diese Versuche zunächst außerordentlich schwankende und unsichere Resultate, die erst zu einem sicheren Ergebnis führten, als sich Donath und Landsteiner einer besonderen Versuchsanordnung bedienten, welche die Verhältnisse, wie sie in vivo während des Anfalles bestehen, in sehr glücklicher Weise auf den Reagenzglasversuch zu übertragen gestattet.

Nimmt man nämlich das Blut eines solchen Patienten, das im anfallsfreien Intervall entnommen und durch Zusatz von Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht wurde, und läßt es längere Zeit in der Kälte stehen, so zeigt sich an ihm keinerlei Veränderung, die Hämolyse

bleibt also vollkommen aus. Dasselbe Ergebnis hat man zu verzeichnen, wenn das Blut bei 37° C aufbewahrt wird. Wird jedoch das Blut zuerst auf 5—10° abgekühlt, und erst dann in den auf 37° C eingestellten Brutofen gebracht, so tritt regelmäßig intensive Hämolyse ein. Daß bei diesem Vorgange dem Blutserum eine wichtige Rolle zukommt, war leicht zu zeigen: denn unterwarfen die genannten beiden Forscher gewaschene, vom Serum getrennte Blutkörperchen der gleichen Temperaturveränderung, so blieb der Effekt aus; ebenso auch, wenn die Blutkörperchen in inaktiviertem, auf 55° C erhitzten Serum zur Verwendung kamen. Ja, noch mehr; die mit inaktivem Serum abgekühlten Blutkörperchen waren nunmehr durch Zusatz geringer Mengen normalen aktiven Serums und Erwärmen auf 37° C zur Auflösung zu bringen, verhielten sich also genau so wie Erythrozyten, die durch einen hämolytischen Ambozeptor sensibilisiert worden waren. In der Tat konnte denn auch durch eine Reihe weiterer Experimente sichergestellt werden, daß im Serum der Hämoglobinuriker ein Hämolysin komplexer Natur vorhanden ist, das sowohl auf die eigenen wie auf fremde Erythrozyten einzuwirken vermag, allerdings nur dann, wenn die erwähnten Temperaturbedingungen eingehalten werden. — Wie hat man sich nun aber die Wirkung dieser Temperatureinflüsse auf den hämolytischen Vorgang zurechtzulegen? Auch auf diese Frage konnten Donath und Landsteiner eine befriedigende Antwort geben, indem sie nämlich direkt zeigen konnten, daß der — wohl als Ambozeptor anzusprechende — Bestandteil des Patientenserums nur bei niedriger Temperatur von den Erythrozyten gebunden wird, bei Bluttemperatur dagegen entweder gar nicht oder nur in unzureichender Menge, eine Tatsache, die mit der Zunahme der Dissoziation bei steigender Temperatur zusammenhängen dürfte. Auch für gewisse Agglutininverbindungen hat man ja nachweisen können, daß die Bindung der Antikörper durch die Zellelemente bei niedriger Temperatur vollständiger verläuft als bei Körpertemperatur, ja daß sogar die Agglutination in speziellen Fällen bei 37° vollkommen ausbleibt, und erst bei der Abkühlung in Erscheinung tritt, also ganz ähnliche Verhältnisse darbietet, wie die Hämolyse der Blutkörperchen des Hämoglobinurikers.

Daß es aber bei unserem hämolytischen System, das ja nach erfolgter Abkühlung wieder erwärmt werden muß, um die Komplementwirkung hervortreten zu lassen — nicht wieder zu einer Abgabe des bereits von den Blutkörperchen gebundenen Ambozeptors kommt, läßt sich wohl im Anschluß an die mannigfaltigen an anderen Antikörpern gemachten Erfahrungen ungezwungen auf eine unvollständige Reversibilität bezw. nachträgliche Verfestigung der einmal eingetretenen Bindung zurückführen.

Der Vorgang beim Auftreten des Anfalls wäre somit, nochmals kurz zusammengefaßt, der folgende: bei der Abkühlung des Blutes wird der im Serum des Patienten enthaltene Ambozeptor, der bei normaler Temperatur frei bleibt, von den Erythrozyten aufgenommen und gebunden. Ist nun aber der Kälteinsult vorbeigegangen und hat die Bluttemperatur wieder 37° erreicht, so beginnt nun das Komplement auf die sensibilisierten Blutkörperchen, die den Ambozeptor auch weiterhin festhalten, einzuwirken, und damit sind die Bedingungen für ihre Auflösung gegeben.

Haben also diese eben dargelegten Hämolysinstudien zweifellos den Mechanismus des hämoglobinurischen Anfalls klargelegt, so ist doch andererseits eine außerordentlich wichtige Frage durch sie unbeantwortet geblieben, nämlich die Frage nach der Herkunft dieses Hämolysins. Ob es als ein Produkt einer wirklichen Autoimmunisierung aufgefaßt werden darf oder ob es als ein mehr zufälliges Produkt eines krankhaften, in abnorme Bahnen gelenkten Stoffwechsels anzusehen ist, und ob etwa Beziehungen zu vorausgegangenen Infektionskrankheiten (Syphilis!) bestehen, das zu ermitteln wird Aufgabe weiterer Forschungen sein müssen.

Auto-hämolysine.

Im Anschluß an diese Betrachtungen mag übrigens noch erwähnt sein, daß Autohämolysine, also Hämolysine, die ihre Wirksamkeit gegen die Erythrozyten desselben Organismus richten, dem sie selbst entstammen, bisher in keinem anderen Falle, weder bei Gesunden noch bei Kranken, nachgewiesen werden konnten, und daß es auch experimentell, durch Einführung körpereigenen Blutes nicht gelang, solche künstlich hervorzurufen. Wohl aber haben Ehrlich und Morgenroth schon vor längerer Zeit beschrieben, daß z. B. bei einem Ziegenbock, dem große Mengen gelösten Ziegenblutes eingespritzt wurden, ein Isolysin auftrat, das zwar gegen die eigenen Erythrozyten des Tieres unwirksam war, jedoch die Blutkörperchen anderer Ziegen zur Auflösung brachte, ein schlagender Beweis für die Verschiedenheit des Blutes einzelner Individien derselben Spezies. Auch im menschlichen Serum hat man übrigens gelegentlich Isolysine beobachtet, ohne daß diesem Befunde jedoch eine besondere Bedeutung beizumessen wäre.

Isolysine.

Zwar nicht unmittelbar dem Gebiete der Immunitätslehre angehörig, aber doch aus ihrem ganzen Gedankenkreise hervorgegangen sind die neueren Studien über die hämolytischen Gifte der Darmparasiten und ihre Beziehung zu den enterogenen Anämien.

Enterogene Anämien.

Tallquist hat nämlich den wichtigen Nachweis erbracht, daß zwar die frischen, lebenden Proglottiden von Bothriocephalus latus keine löslichen, hämolytischen Substanzen abgeben, daß sie aber bei der rasch nach ihrer Abstoßung eintretenden Autolyse und Mazeration ein hämolytisch wirkendes, koktostabiles Lipoid in Freiheit setzen, das die Blutkörperchen von Fischen, Vögeln und Säugern aufzulösen vermag und dem Blute von Mensch und Kaninchen gegenüber von besonders starker Wirksamkeit ist. Eine nähere Analyse dieses Lipoids führte dann Tallquist in Gemeinschaft mit Faust zu dem interessanten Ergebnis, daß der wirksame Bestandteil desselben in der Ölsäure zu sehen sei. Was nun dieser Entdeckung ihre besondere, klinische Bedeutung verleiht, ist die Tatsache, daß es gelingt, durch Verfütterung des Bothriocephaluslipoids Anämien zu erzeugen, ein Effekt, der auch durch Verabreichung von Ölsäure bezw. von ölsaurem Natrium zu erzielen ist. Es kann kaum zweifelhaft sein, daß auch unter natürlichen Verhältnissen, bei den Bothriocephalusträgern, eine Resorption dieses Lipoids stattfindet, daß dasselbe in die Lymphe des Ductus thoracicus übergeht, wie bei den Fütterungsversuchen, und dann im Blute seine zerstörenden Wirkungen entfaltet. Auch bei einigen anderen anämieerzeugenden Wurmkrankheiten hat man übrigens ähnliche Verhältnisse aufgedeckt. So hat man bei Anchylostomum duodenale ein alkohol- und ätherlösliches, koktostabiles Hämolysin gefunden, und ebenso hat man im Kochsalzauszug des beim Pferde vorkommenden Palissadenwurmes (Strongylus armatus) eine blutlösende Substanz nachweisen können,

während Extrakte aus einer Reihe von anderen Darmparasiten des Pferdes, wie Oxyuren, Ascariden, Taenien, sich als unwirksam erwiesen.

Ob auch bei anderen Formen von Anämie Lipoide eine Rolle spielen, kann heute wohl noch nicht als sichergestellt gelten. Interessant ist in dieser Beziehung die Vermutung von TALLQUIST, nach der die perniziöse Anämie durch eine chronische Entzündung des Verdauungskanals bedingt sein könnte, die mit Absonderung und darauffolgender Resorption von hämolytisch wirkenden Substanzen verbunden wäre. Auch hat man daran gedacht, daß die bei manchen Anämieformen beobachtete starke Ausscheidung von Cholesterin durch die Faezes mit der Erkrankung in ätiologischem Zusammenhang stehen könnte, indem die hierdurch eintretende Verarmung des ganzen Organismus, besonders aber des Blutes an Cholesterin bewirken könnte, daß die schon normalerweise aus dem Darm aufgenommenen hämolytischen Lipoide nicht in genügender Weise unschädlich gemacht werden. Eine gewisse Stütze würde diese Hypothese jedenfalls in der Beobachtung von MORGENROTH und REICHER finden, daß man im Stande ist, künstlich erzeugte Anämien, wie die Kobralezithidanämie, durch Cholesterinzufuhr günstig zu beeinflussen und zu heilen, ja daß auch bei anämischen Menschen durch Darreichung von Cholesterin eine Anreicherung des Blutes an dieser Substanz und eine Besserung der Krankheitserscheinungen erzielt werden kann.

Biologische Verwandtschaftsreaktion.

Auch die Präzipitine haben zu hochinteressanten Studien Veranlassung gegeben, die, ganz abgesehen von ihrer forensischen Bedeutung, auch vom allgemein naturwissenschaftlichen Standpunkt größte Beachtung verdienen, indem sie neues Beweismaterial für die Richtigkeit der Deszendenzlehren zutage gefördert haben.

Bereits in dem Kapitel über die Spezifität der Immunreaktionen haben wir darauf hingewiesen, daß die Verwandtschaft der verschiedenen Tierspezies nicht minder wie die der Bakterienarten sich zweifellos in gewissen Analogien der chemischen Zusammensetzung ausdrücken wird, und daß daher die verschiedenen Spezies neben bestimmten, nur ihnen allein zukommenden Antigenen auch andere enthalten werden, die mehreren Arten gemeinsam sind. Aus diesem Grunde ist ja eben die Spezifität der Serumreaktionen keine absolute, sondern zeigt eine gewisse Wirkungsbreite, wenn auch in quantitativer Hinsicht fast immer die spezifischen Antigene die nichtspezifischen überwiegen, und somit die homologe Reaktion viel intensiver ausgeprägt zu sein pflegt als die heterologen Reaktionen mit den Antigenen verwandter Spezies. Es war nun gewiß ein sehr glücklicher Gedanke, gerade diese Tatsachen zum Ausgangspunkt systematischer Untersuchungen zu machen und an der Hand der biologischen Reaktionen die verwandtschaftlichen Beziehungen unter den Tieren genauer zu studieren. Besonders UHLENHUTH und NUTTAL haben sich dieser zum Teil recht mühevollen Aufgabe unterzogen, und speziell der letztgenannte Forscher hat seine Studien auf 900 verschiedene Blutarten — vom Menschen bis zu den Arthropoden hinab — ausgedehnt und auf Grund von 16000 Präzipitinreaktionen ein umfängliches Tatsachenmaterial zur Beantwortung der Frage nach den Blutverwandtschaften im Tierreich gesammelt.

Blutverwandtschaften im Tierreich.

Das Ergebnis dieser Experimente war nun in der Tat ein außerordentlich lehrreiches. Wie zu erwarten war, äußerte sich die nähere bezw. entferntere Verwandtschaft unter den Tieren durch die Intensität der Präzipitinreaktion, für die NUTTAL

einen quantitativen Maßstab in der Menge des entstandenen Niederschlages gewonnen hatte.

So konnte, um nur einige von UHLENHUTH aufgeführte Beispiele hier wiederzugeben, „die Blutsverwandtschaft zwischen Pferd und Esel, zwischen Schwein und Wildschwein, Hund und Fuchs, zwischen Hammel, Ziege und Rind durch die biologische Reaktion zum sichtbaren Ausdruck gebracht werden". Am interessantesten waren jedoch die Versuche über die Verwandtschaft zwischen Menschen und Affen. Das Serum eines mit Menschenblut vorbehandelten Kaninchens gab mit 34 verschiedenen Blutproben vom Menschen stets einen starken Niederschlag; fast ebenso intensiv war jedoch die Reaktion bei 8 Blutproben von anthropoiden Affen (Orang, Gorilla, Schimpanse) während von 36 Blutsorten, die von Meerkatzen und Hundsaffen stammten, nur 4 eine volle Reaktion erkennen ließen, und bei den Affen der neuen Welt (Cebiden, Hapaliden und Lemuren) überhaupt kein Niederschlag mehr auftritt, sondern höchstens, nach längerem Stehen, eine leichte Trübung zu verzeichnen war. Auch die biologische Reaktion läßt somit aufs deutlichste erkennen, daß tatsächlich innige verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Affen und Menschen vorhanden sind, daß besonders die anthropoiden Affen, wie sie sich in ihrem anatomischen Bau und in ihrem Intelligenzgrad am meisten dem Menschen annähern, ihm auch in der Zusammensetzung ihres Blutes am nächsten stehen, und daß endlich im allgemeinen die Affen der alten Welt dem Menschen näher verwandt sind als die der neuen Welt. „Dieser biologische Beweis für die Blutsverwandtschaft zwischen Menschen- und Affengeschlecht" — so meint UHLENHUTH — „ist also allen übrigen, die aus der Paläontologie, vergleichenden Anatomie und Entwicklungsgeschichte sich ergeben, würdig an die Seite zu stellen."

Wechselweise Immunisierung blutsverwandter Arten.

Begreiflicherweise ist nun aber diese Einschränkung der Spezifität, wie sie in den biologischen Verwandtschaftsreaktionen zum Ausdruck kommt, bei allen serodiagnostischen Bestrebungen außerordentlich störend, da ja z. B. in der forensischen Medizin oft die Notwendigkeit vorliegt, mit aller Schärfe festzustellen, ob es sich bei einer zu untersuchenden Blutprobe um Pferde- oder Eselblut, um Hammel- oder Ziegenblut usw. handelt. Auf geringfügige quantitative Differenzen in dem Ausfall der Präzipitinreaktionen wird man aber da, wo, wie es in der Praxis fast stets der Fall ist, angetrocknete Blutspuren vorliegen, die eine exakte Dosierung unmöglich machen, keine sichere Unterscheidung der verwandten Blutarten basieren können. So hat denn UHLENHUTH auf anderem Wege versucht, eine Differenzierung in solchen Fällen zu ermöglichen, und zwar durch eine wechselweise Immunisierung der betreffenden Tiere mit dem Serum der verwandten Tierspezies. Als es sich nämlich in einem speziellen Falle darum handelte, zu entscheiden, ob die vorliegende Blutspur vom Hasen oder vom Kaninchen stamme, stellte sich UHLENHUTH durch Behandlung von Kaninchen mit Hasenblut ein Immunserum her, das natürlich Kaninchenblut vollkommen unverändert ließ, mit Hasenblut dagegen sehr ausgesprochene Präzipitinreaktion gab, während die von anderen Tierspezies gewonnenen Immunsera beide Blutarten in ungefähr gleichem Grade beeinflußten. Ebenso konnten von mehreren Affenarten der alten Welt Immunsera gegen Menschenserum erhalten werden, die nur mit letzterem, nicht aber mit Affenserum reagierten. Der UHLEN-

HUTHsche Kunstgriff gestattet somit auch in derartigen schwierigen Fällen eine sichere Unterscheidung zwischen den Antigenen nahestehender Tierspezies, und es ist gewiß biologisch von ganz außerordentlichem Interesse, zu sehen, daß trotz der hochgradigen Blutsverwandtschaft doch andererseits wieder genügende Unterschiede in der Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bestehen, um eine erfolgreiche „wechselweise Immunisierung" zu ermöglichen und Präzipitinbildung auszulösen.

Freilich kann unter Umständen die Verwandtschaft zweier Tierarten eine so große sein, daß auch die Präzipitinbildung gänzlich ausbleibt, also das feinste bisher bekannte Reagens auf Unterschiede in der Blutzusammensetzung versagt. So gelang es nicht, Pferde durch Einspritzung selbst enormer Dosen von Eselserum zur Präzipitinbildung anzuregen, und in gleicher Weise mißlangen die Versuche bei Behandlung von Hammeln mit Ziegenblut und umgekehrt. UHLENHUTH ist der Anschauung, daß diesen Tatsachen vielleicht insofern eine biologische Bedeutung zuzumessen sei, als Kreuzungen nur zwischen Tierspezies möglich seien, deren Blut auch bei der wechselweisen Immunisierung keine Differenzen mehr aufweist, wie dies ohne Zweifel für Pferd und Esel, vielleicht auch für Hammel und Ziege zutrifft. Jedenfalls dürfte aber da, wo biologisch eine Verschiedenheit des Bluteiweißes nachzuweisen ist, eine Kreuzung von vornherein ausgeschlossen sein.

Daß man übrigens auch versucht hat, das Blut verschiedener Menschenrassen, ja selbst einzelner Individuen derselben Rasse voneinander durch die biologische Reaktion zu differenzieren und daß man dabei auf Unterschiede in der biochemischen Struktur des Blutes gestoßen ist, die sich nach der MENDELschen Regel zu vererben scheinen und die eine forensische Verwertung etwa zur Beurteilung der Zugehörigkeit eines Kindes zu einer bestimmten Familie oder zur Ermittlung des Vaters eines Kindes unter mehreren Männern nahe legen, soll hier nur anhangsweise erwähnt werden.

Heufieber.

Eine sehr interessante Anwendung haben die Lehren von der Anaphylaxie, die ja in der Immunitätsforschung der letzten Jahre eine so wichtige Rolle spielen, auf einem scheinbar ganz abliegenden Gebiete gefunden, und zwar bei einem Krankheitsprozeß, der unter dem Namen des Heufiebers oder Heuschnupfens bekannt ist. Schon seit langem waren sich hier zwei Theorien gegenübergestanden, welche versuchten, diesen so eigentümlichen, an gewisse Jahreszeiten geknüpften Symptomenkomplex zu erklären: die eine, die Bakterien für die Krankheitserscheinungen verantwortlich machen wollte, ohne allerdings den Nachweis derselben in einwandfreier, den KOCHschen Postulaten Genüge leistender Weise führen zu können; und eine zweite Theorie, die die Pollen gewisser Blüten, besonders der Gräser- und Getreidearten als Heufiebererreger beschuldigte. Es gelang nun in der Tat DUNBAR, durch eine

Pollen als Krankheitserreger.

Reihe systematischer Untersuchungen die Richtigkeit dieser „Pollentheorie" endgültig zu beweisen und mit dem unter besonderen Kautelen gewonnenen Pollenstaub von Grashalmen bezw. Getreideähren bei Heufieberpatienten einen typischen schweren Krankheitsanfall auszulösen, während derselbe auf der Konjunktiva oder der Nasenschleimhaut von normalen Individuen, abgesehen von dem geringen Fremdkörperreiz, keine Krankheitserscheinungen hervorzurufen vermochte. Neben dem Pollen der Gramineen zeigten sich — bei den europäischen Heufieberpatienten — noch mehr oder minder wirksam: die Pollen einiger Lilia-

ceen, von Maiglöckchen, Knöterich, Rübsaat, sowie einigen Kompositen; Rosen, Linden und Flieder waren dagegen unwirksam. Daß zur Zeit der gehäuften Heufieberanfälle tatsächlich genügende Pollenmengen in der Luft schwebend vorhanden sind, um als Krankheitserreger angesprochen werden zu können, ist durch systematische, über längere Zeit fortgesetzte Zählungen der Pollenkörner, die sich auf mit Klebstoff bestrichenen Objektträgern aus der Luft ablagern, sichergestellt worden. Es stellte sich (in Hamburg z. B.) heraus, „daß die Zahl der Gramineenpollen Ende Mai — also zur Zeit der Heufieberprodrome — rasch zu steigen beginnt, und im Laufe des Juni eine beträchtliche Höhe erreicht, um in der ersten Hälfte des Juli allmählich wieder abzufallen . . . Erst Ende August verschwinden sie ganz von der Bildfläche“ (PRAUSNITZ). LIEFMANN konnte ferner zeigen, daß in der Nähe eines Kornfeldes in 12 Minuten etwa 500 Pollen eingeatmet wurden, also mit jedem Atemzug zwei oder drei Pollen. — Nachdem so die Erreger des Heufiebers mit Sicherheit festgestellt waren, suchte DUNBAR im Verein mit seinen Schülern einen Schritt weiter vorzudringen und die Art ihrer Wirkung genauer zu präzisieren. Da rein mechanische Reizwirkungen, die etwa von der rauhen stacheligen Oberfläche mancher Pollenarten hätten herrühren können, mit Rücksicht auf die Tatsache, daß gerade die glatten Arten sich am wirksamsten erwiesen, von vornherein ausgeschlossen werden mußten, so blieb nur die Annahme übrig, daß es sich bei dem Heufieber um die Aktion besonderer Gifte handeln müsse, und diese waren nun aus den Pollen — allerdings erst nach sehr mühsamen chemischen Voruntersuchungen — tatsächlich zu isolieren. Weder den lipoiden, wachsartigen bezw. ölartigen Bestandteilen der Pollenkörner, noch den in ihnen enthaltenen Stärkekörnern, noch endlich den proteolytischen, oxydierenden und sacharifizierenden Fermenten konnte die spezifische pathogene Wirkung zugeschrieben werden. Dagegen war durch geeignete Form der Extraktion aus den Pollen eine opalisierende eiweißhaltige Flüssigkeit zu gewinnen, aus der man durch Alkoholfällung oder durch Aussalzen ein Albumin niederschlagen konnte, das sich als alleiniger Träger der Giftwirkungen herausstellte, während die anderen Eiweißfraktionen sich vollkommen indifferent erwiesen. Das Gift ist relativ widerstandsfähig, hält sich im Dunkeln viele Monate lang unverändert und verträgt selbst in Lösung eine einstündige Erhitzung auf 70°, ohne meßbare Abschwächung zu erleiden. Seine Wirksamkeit ist eine ganz außerordentlich hohe: $^1/_{1000}$ mg, ja, bei empfindlichen Heufieberpatienten sogar $^1/_{2500}$ mg und noch geringere Dosen des Pollenproteins waren bereits imstande, auf der Konjunktiva binnen weniger Minuten „Jucken, Brennen und eine vom Limbus corneae ausstrahlende Injektion nebst starker Tränenabsonderung hervorzurufen“, Mengen, die etwa einer Anzahl von 50 bezw. 20 Roggenpollenkörnern entsprechen würden. Bemerkt sei noch, daß das Gift nicht etwa nur vom Respirationstrakt aus imstande ist, Krankheitserscheinungen hervorzurufen, daß sich vielmehr auch bei Applikation am Anus, beim Einreiben in die Haut und ganz besonders bei subkutaner Injektion mehr oder minder heftige lokale Symptome (z. B. urtikariaartige Quaddelbildung und Ödem) sowie Allgemeinerscheinungen (Husten, krampfhaftes Niesen, asthmatische Beschwerden, Pruritus, universelles urtikariaartiges Exanthem, Herzklopfen, Schwäche und Mattigkeit) einstellen können, so daß also das typische Bild des schweren Heufieberanfalls auch von dem im Kreislauf zirkulierenden Gifte ausgelöst werden kann,

und nicht nur durch lokale Einwirkung desselben zustande kommt. Daß dieser ganze Symptomenkomplex eine überraschende und auffallende Ähnlichkeit mit den Erscheinungen der anaphylaktischen Reaktion darbietet, wie wir sie in einem früheren Kapitel kennen gelernt haben, ist nicht zu leugnen, denn auch hier stehen ja zweifellos angioneurotische Störungen im Vordergrunde des Krankheitsbildes. Woher es freilich kommt, daß nur gewisse Menschen diese Pollenüberempfindlichkeit aufweisen, und auf welchen Mechanismus dieselbe zurückzuführen ist, darüber sind heute kaum Vermutungen möglich. Bemerkenswert wegen ihrer Analogie mit den neueren Theorien der anaphylaktischen Giftwirkungen ist jedoch die Anschauung von Wolff-Eisner, nach der die Heufieberkranken in ihrem Serum „albuminolytische“ Antikörper enthalten sollen, die unter der Mitwirkung von Komplement aus dem an und für sich unwirksamen Polleneiweiß erst das eigentliche Heufiebergift freimachen, ein Vorgang, der, wie man sieht, vollkommen der Entstehung des Anaphylatoxins entsprechen würde.

Wie dem auch sei, jedenfalls scheint festzustehen, daß den Inhaltsstoffen der Gramineenpollen Antigencharakter zugeschrieben werden muß, und daß es daher möglich ist, mit ihnen ein Immunserum herzustellen, das von Dunbar unter dem Namen Pollantin zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken empfohlen wurde. Wie es scheint, hat sich dieses Heilserum wenigstens in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz der Fälle gut bewährt, indem es die Kranken entweder dauernd vor dem Auftreten jeder Heufiebererscheinung zu schützen vermochte oder doch wenigstens jeden ausgebrochenen Anfall prompt zu kupieren imstande war.

Pollantin.

Nach der Anschauung von Dunbar und seinen Schülern handelt es sich hierbei um die Wirkung eines echten Antitoxins, während allerdings Weichardt und Wolff-Eisner dem Immunserum zytolytische und albuminolytische Wirkungen zuschreiben, und seine Schutzwirkung auf — im übrigen völlig hypothetische — „reaktionshemmende“ Stoffe kolloidaler Natur beziehen. — Auf diese lytischen Vorgänge, durch welche unter Mitwirkung von passenden Komplementen aus dem ungiftigen Polleneiweiß Heufiebergift abgespalten werden soll, ist nach den letztgenannten beiden Forschern auch die Tatsache zurückzuführen, daß das Pollantin in manchen Fällen von Heufieber vollkommen versagt, ja sogar eine Verschlimmerung der Krankheitssymptome hervorzurufen vermag. Aus diesem Grunde hat Weichardt ein anderes Serumpräparat, das Graminol empfohlen, das durch ein Einengungs- und Konzentrationsverfahren aus nativem Tierserum hergestellt wird und Immunkörper enthalten soll, „die sich angeblich schon im normalen Blutserum vorfinden, aber zur Zeit der Gramineenblüte in besonderer Menge produziert werden.“

Graminol.

Wie dem auch sei, jedenfalls gelang es erst auf Grund der bei den Immunitätsstudien gewonnenen Erfahrungen und theoretischen Erkenntnisse, das so lange Zeit vollkommen dunkle Problem der Heufieberätiologie wesentlich zu klären und die Basis für eine spezifische, kausale Therapie zu gewinnen.

Neben der Überempfindlichkeit gegen Polleneiweiß gibt es übrigens noch eine ganze Reihe anderer Idiosynkrasien, die, wie diese, angeboren sind und z. T. auch zu ganz ähnlichen Krankheitserscheinungen Veranlassung geben, wenn die pathogene Substanz — Kuhmilch, Hühner-

eiweiß, Fleisch von Hummern, Krebsen, Fischen, Austern u. dergl. — in den Verdauungstrakt gelangt. Auch in diesem Falle kommt es meist zu urticariaähnlichen, mit intensivem Juckreiz verbundenen Hautaffektionen, zu asthmatischen Erscheinungen, eventuell zu Leibschmerzen, Diarrhöen, ja selbst zu kollapsähnlichen Schwächezuständen, die jedoch in der Regel rasch vorübergehen, um wieder vollkommenem Wohlbefinden Platz zu machen. Daß beim Bestehen einer solchen Idiosynkrasie die zu therapeutischen Zwecken vorgenommene Einspritzung artfremden Serums — etwa von Diphtherieheilserum — von fast momentan einsetzenden, überaus bedrohlichen Krankheitserscheinungen gefolgt sein kann, ist wohl einleuchtend; es sind jedoch diese recht seltenen Vorkommnisse nicht mit den bereits früher beschriebenen Fällen von „primärer“ d. h. nach einmaliger Seruminjektion auftretender Serumkrankheit zu verwechseln, die sich nicht nur durch die weit längere Inkubationsdauer, sondern auch durch den unvergleichlich milderen Verlauf von jenen foudroyanten Reaktionen der Idiosynkrasiker unterscheidet.

Ob man auch die schon seit langem bekannten Idiosynkrasien gegen Medikamente (Chinin, Salizylsäure, Quecksilber, Jodoform) mit den eben besprochenen Formen der Überempfindlichkeit in eine Reihe stellen darf, ist einstweilen noch sehr zweifelhaft. Immerhin ist der jüngst unternommene Versuch von Bruck, die Jodoformidiosynkrasie als eine Anaphylaxie gegen jodiertes Eiweiß zu deuten, das im Organismus durch die Einwirkung des eingeführten Jodoforms entstehen und zur Produktion eines „Reaktionskörpers“ Veranlassung geben soll, aller Beachtung wert, da er einen neuen und vielleicht fruchtbaren Weg zeigt, wie auch die Überempfindlichkeit gegen gewisse chemisch wohldefinierte Substanzen in letzter Linie auf eine typische Eiweißanaphylaxie zurückgeführt werden könnte.

Virulenzsteigerung bei Karzinomen.

Auch die Krebsforschung hat in jüngster Zeit außerordentlich fruchtbare Anregungen von der Immunitätslehre empfangen, die zum Teil bereits zu sehr überraschenden experimentellen Ergebnissen geführt haben. Wenn wir auch begreiflicherweise hier nicht näher auf dieselben eingehen können, so mag doch erwähnt sein, daß es unter anderem Ehrlich und seinen Mitarbeitern gelungen ist, bei überimpfbaren Mäusekarzinomen eine ganz bedeutende Steigerung der Proliferationsenergie zu erzielen. Die genannten Forscher verfuhren dabei „genau wie der Bakteriologe, der durch Tierpassagen eine Virulenzsteigerung der Bakterien zu erzielen sucht“, indem sie das von den Anfangsimpfungen herstammende Tumormaterial in toto zu Weiterimpfungen benutzten, und dann von den verschiedenen Serien geimpfter Tiere immer diejenigen Tumoren auswählten, die sich bei einzelnen Mäusen am schnellsten entwickelten. „So gelang es, zu Tumoren von einer Wachstumsenergie zu gelangen, wie sie bisher wohl weder in der Praxis noch im Experiment beobachtet worden sind. Diese erhöhte Wachstumenergie zeigte sich erstens in einer großen, fast 100% erreichenden Impfausbeute — von 20—30 mit der primären Geschwulst geimpften Mäusen gingen gewöhnlich nur ganz vereinzelte Exemplare, 1—3, selten 6—7, an — zweitens aber in dem außerordentlich rapiden Wachstum.“ Schon nach 8 Tagen konnten in einzelnen Fällen Tumoren von Mandelgröße beobachtet werden.

Es ist einleuchtend, daß erst durch diese Virulenzsteigerung der Tumoren ein sicheres experimentelles Arbeiten mit ihnen möglich ge-

Krebsimmunisierung.

macht worden ist. In der Tat gelang es denn auch auf diesem Wege zum ersten Male, der Lösung eines wichtigen Problems näher zu treten, das bereits unzählige Forscher vergeblich beschäftigt hatte: des Problems der Krebsimmunisierung. Impfte nämlich Ehrlich solche Mäuse, welche die Inokulation des avirulenten, primären Tumormaterials überstanden hatten, ohne daß es zur Entwicklung gekommen wäre, nach einiger Zeit mit den hochvirulenten, bei normalen Mäusen fast in 100% der Fälle angehenden Karzinomen, so zeigten sich diese Tiere in der überwiegenden Mehrzahl (66—94%) als immun, ein Zustand, der rasch, schon 7—14 Tage nach der ersten Impfung eintrat, und wochen- und monatelang anhielt. Daß seine Wirksamkeit sich übrigens auf eine Reihe verschiedener Geschwülste gleichmäßig erstreckte (so neben Karzinom auch auf Sarkom und partiell wohl auch auf Chondrom), ist eine Tatsache, die gewiß theoretisch von größtem Interesse ist, und später einmal vielleicht auch praktisch von Bedeutung werden kann.

Atreptische Immunität.

Ob es sich hierbei um eine durch Antikörper bedingte echte Serumimmunität handelt, muß wohl einstweilen noch als mindestens sehr zweifelhaft bezeichnet werden. Dagegen ist Ehrlich bei seinen fortgesetzten höchst originellen Karzinomstudien auf ein vortreffliches Beispiel einer atreptischen Immunität gestoßen, das wir hier noch in Kürze besprechen wollen, da es zweifellos auch für das Verständnis mancher Formen von antibakterieller Immunität von Bedeutung sein kann. Bisher waren Karzinome mit dauerndem Erfolg stets nur auf Tiere der gleichen Spezies übertragbar gewesen und die Grenzen der Übertragbarkeit deckten sich vollkommen mit denen der Bastardbildung. Da sich nun Ehrlich aber, wie wir wissen, im Besitz von Mäusekarzinomen von enormer Virulenz befand, so konnte er sich die Frage vorlegen, wie sich denn diese Tumoren bei Übertragung auf das der Maus phylogenetisch am nächsten stehende Tier, auf die Ratte, verhalten. Das Resultat der Überimpfungsversuche war nun ein ganz unerwartetes und überraschendes, indem nämlich die Tumoren in den ersten 8—10 Tagen im Körper der Ratte kaum ein geringeres Wachstum zeigten als im Mäuseorganismus, und erst später zu wachsen aufhörten, um allmählich vollkommen resorbiert zu werden. Wurde nun von dem auf der Höhe der Entwicklung stehenden Rattentumor auf eine neue Ratte überimpft, so wurde stets ein negatives Ergebnis erhalten: dagegen gingen die Rückimpfungen von der Ratte auf die Maus stets ohne weiteres an, ja es konnte die Zickzackimpfung Maus-Ratte—Maus-Ratte beliebig oft wiederholt werden, ohne daß im mindesten eine Abnahme der Virulenz und Wachstumsenergie des Tumors zu bemerken gewesen wäre. Die Erklärung, die Ehrlich für diese merkwürdige Beobachtung gibt, ist nun eine sehr einfache und einleuchtende. Nach seiner Annahme brauchen nämlich die Zellen des Mäusekarzinoms, die ja als „Mäusezellen" zu betrachten sind, zu ihrem Wachstum nicht nur die gewöhnlichen Nährstoffe, die ihnen auch im Rattenkörper in reichlichem Maße zur Verfügung stehen, sondern daneben noch einen ganz bestimmten Stoff, der eben nur im Mäuseorganismus vorhanden ist. „Sie können sich daher nur so lange in der Ratte vermehren, als von dem spezifischen mit der Impfung mit übertragenen Wuchsstoff noch etwas vorhanden ist. Ist derselbe verbraucht, so kann das Wachstum nur durch Zuführung neuen Stoffes, d. h. durch

Rückimpfung auf die Maus, wieder angeregt werden." Wie also die Immunität der Ratte gegen das Mäusekarzinom zweifellos auf das Fehlen eines bestimmten Nahrungsstoffes in ihrem Organismus zurückzuführen ist, so dürfte das atreptische Moment auch bei der natürlichen Resistenz gewisser Mäuserassen eine wichtige Rolle spielen; denn es wurde wiederholt beobachtet, daß selbst sehr virulente Mäusetumoren bei Übertragung auf fremde Mäuserassen entweder vollkommen versagten oder doch nur sehr geringe Impfausbeute gaben, die erst durch allmähliche Adaption an den fremden Nährboden verbessert werden konnte. Wie EHRLICH annimmt, handelt es sich dabei um eine Steigerung der Zellaviditäten zu den betreffenden Nährstoffen, die überhaupt eines der wichtigsten Charakteristika der Tumorzelle ausmache.

Überempfindlichkeit gegen Tumorgewebe.

Daß die erworbene Geschwulstimmunität, von der wir früher sprachen, übrigens mit einer ausgesprochenen Überempfindlichkeit gegen das Tumorgewebe verbunden sein kann, ja mit ihr vielleicht sogar in ätiologischem Zusammenhang steht, haben die schönen Experimente von v. DUNGERN und COCA ergeben. Diese Forscher konnten nämlich ein von einem Feldhasen stammendes Sarkom in mehreren Generationen auf das Kaninchenohr übertragen, wobei sich zeigte, daß eine zweite Inokulation bei jenen Tieren, bei welchen das Sarkom gehaftet hatte und zur Entwicklung gelangt war, regelmäßig fehlschlug, daß die Tiere also mit anderen Worten immun geworden waren. Trotzdem war aber die lokale Reaktion, die sich nach der Implantation des Tumorgewebes einstellte, bei den zum zweitenmal geimpften Kaninchen ganz erheblich gesteigert und bestand in einer hochgradigen Anschwellung der Ohrwurzel, die erst am dritten Tage wieder zurückging, während die nur einmal injizierten Tiere lediglich eine geringe zirkumskripte Verdickung an der Impfstelle aufwiesen. v. DUNGERN und COCA sind der Anschauung, daß die reinjizierten Tiere ihre Immunität gegen das Tumorgewebe gerade dieser gesteigerten Reaktionsfähigkeit, also ihrer Überempfindlichkeit, zu verdanken haben.

Bei dieser Gelegenheit mag noch der interessanten neueren Untersuchungen von PFEIFFER und FINSTERER gedacht sein, welche glauben, im Serum von Karzinomkranken in der Tat einen anaphylaktischen Reaktionskörper nachgewiesen zu haben, indem sie Meerschweinchen mit den betreffenden Seren sensibilisierten und dann, bei der 18 Stunden später erfolgenden Reinjektion mit Tumorpreßsäften, typischen Temperaturabfall und schwere anaphylaktische Allgemeinerscheinungen beobachten konnten. Bei 23 mit Karzinomserum vorbehandelten Tieren fand sich so nach der Einspritzung von Karzinompreßsaft eine durchschnittliche Temperaturabnahme von 4,3° C, während diejenigen Versuchstiere, die mit Normalserum, mit dem Serum von Sarkomkranken oder von Trägern benigner Tumoren behandelt worden waren, nur mit einem Temperaturabfall von etwa 0,6° reagierten. Ob sich diese interessanten und wichtigen Befunde bestätigen werden und die Grundlage für eine neue serodiagnostische Methode des Karzinoms abgeben werden, muß der Zukunft überlassen bleiben. Im Verein mit der von v. DUNGERN festgestellten Tatsache, daß Karzinomatöse auf die Einspritzung ihres eigenen auf 56° erhitzten Tumorgewebes, mit Ödem und entzündlichen Erscheinungen reagieren, die bei Gesunden fehlen, würden die Beobachtungen von PFEIFFER jedenfalls beweisen, daß das Karzinomeiweiß seiner biologischen Struktur nach

von dem des Wirtsorganismus weit genug abweicht, um bei seiner Resorption immunisatorische Veränderungen in ihm hervorzurufen.

Endlich soll noch eine Anwendung der Immunitätslehren hier besprochen werden, die im Gegensatz zu den bisher aufgeführten, auf rein physiologischem Gebiete gelegen ist und, wenn auch vieles an ihr noch als höchst zweifelhaft bezeichnet werden muß, doch zum mindesten Interesse und Beachtung verdient. Wir meinen die WEICHARDTschen Theorien über die „Ermüdungstoxine".

Weichardts Ermüdungstoxine.

Daß die Ermüdung ganz unverkennbare Analogien mit Vergiftungserscheinungen darbietet, ist eine Tatsache, die den Physiologen seit langem aufgefallen war und zu der Anschauung geführt hatte, daß gewisse Stoffwechselprodukte, vor allem die Milchsäure, die sich im arbeitenden Muskel bildet, diese Erscheinungen hervorrufen. WEICHARDT ist nun auf Grund seiner Experimente zu der Überzeugung gelangt, daß die Ermüdungsstoffe nicht unter den chemisch wohl definierten Eiweißabbauprodukten zu suchen seien, sondern toxinartige Stoffe darstellen, denen vor allem auch die fundamentale Eigenschaft aller echten Toxine zukomme, nämlich die Fähigkeit, Antitoxinbildung im Organismus auszulösen. Diese „Ermüdungstoxine" finden sich vornehmlich in den Muskeln von Tieren, welche durch eine besondere von WEICHARDT ausgearbeitete Versuchsmethodik bis zur Erschöpfung überanstrengt wurden, sind außerordentlich thermolabil, indem sie bereits nach zweistündigem Erwärmen auf 56° C unwirksam werden, und zeigen, insofern sie nicht dialysabel sind, die Eigenschaften hochmolekularer Verbindungen, deren Eiweißnatur jedoch nicht erwiesen werden konnte. Im Blut und Blutserum finden sich diese „Ermüdungstoxine" merkwürdigerweise nicht, dagegen im Urin übermüdeter sowie mit Arsen, Phosphor oder Zyankalium vergifteter Tiere und in der Exspirationsluft. Spritzt man das Toxin Versuchstieren in kleinen Dosen unter die Haut, in die Bauchhöhle oder in eine Vene ein, so tritt Ermüdung bis Schlaftrunkenheit ein, die Tiere, die sich sonst auf das energischste wehren, wenn man versucht, sie auf den Rücken zu legen, bleiben in dieser Stellung längere Zeit unbeweglich liegen. Größere Dosen rufen andauernden Temperaturabfall und schließlich den Tod hervor, erzeugen also einen Symptomenkomplex, wie er auch durch direkte Übermüdung der Tiere hervorgerufen werden kann. Bemerkenswert ist noch, daß das Gift auch sehr leicht von den Schleimhäuten aus resorbiert wird und daß man z. B. Mäuse schon durch einfaches Aufstreichen der Giftlösung auf die Konjunktiven vergiften kann.

Die große Labilität seiner Toxinpräparate, insbesondere ihre außerordentliche Empfindlichkeit gegenüber Spuren von Sauerstoff brachte WEICHARDT auf den Gedanken, es könnte die Entstehung des Toxins vielleicht mit Reduktionsvorgängen im Organismus zusammenhängen, und so versuchte er denn zuerst durch Einwirkung von Reduktionsmitteln auf das Plasma ermüdeter Muskeln die Ausbeute von Toxin günstiger zu gestalten. Da dies tatsächlich ohne Schwierigkeiten gelang, so ging WEICHARDT noch einen Schritt weiter und erzeugte in derselben Weise auch aus nicht ermüdeten Muskeln und schließlich sogar auch aus einer ganzen Reihe anderer Eiweißarten pflanzlicher und tierischer Provenienz toxische Stoffe von ganz ähnlicher Wirkung wie die eigentlichen Ermüdungssubstanzen, die er neuerdings als Kenotoxine bezeichnet. Obwohl sich die verschiedensten chemischen Re-

Kenotoxin.

duktionsmittel, wie schwefligsaures und salpetrigsaures Natron, Phenylhydrazin usw. in dieser Richtung wirksam erwiesen, so gelangen diese Versuche doch am allerbesten mit naszierendem Wasserstoff, wie er durch Natrium- oder Aluminiumamalgam entwickelt wird, und mittels Elektrolyse. Merkwürdigerweise stellte sich aber nun im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen heraus, daß man denselben Effekt auch durch Einwirkung kräftiger Oxydationsmittel, von Wasserstoffsuperoxyd, verdünnter Salpetersäure oder Chlorwasser, auf Eiweiß erzielen kann, so daß WEICHARDT sich zu der von seiner ursprünglichen Auffassung abweichenden Annahme gedrängt sah, daß seine künstlichen Kenotoxine jedenfalls nicht in unmittelbarer Beziehung zu den Oxydations- und Reduktionsprozessen stehen, sondern nur als Nebenprodukte bei der Aufspaltung der Eiweißmoleküle durch irgendwelche chemische Agentien gebildet werden. Wie das natürliche, so sind auch die verschiedenen künstlich erzeugten Kenotoxine zwar wasserlöslich, aber nicht dialysierbar, und dokumentieren ihre nahe Verwandtschaft untereinander und mit dem echten Ermüdungstoxin durch ihr gleichartiges Verhalten gegenüber dem spezifischen A n t i k e n o t o x i n. Durch wiederholte Einspritzung von Ermüdungstoxin kann nämlich ein Immunserum gewonnen werden, das alle die verschiedenen Kenotoxine in vitro und im Tierkörper abzusättigen imstande ist, somit ein Antitoxin enthält, das, wie sich des weiteren herausstellte, dialysierbar und außer in Wasser auch in Toluol und Azeton löslich ist, sich also wesentlich anders verhält als die bisher bekannten Antitoxine. Nach WEICHARDT wird dieses Ermüdungsantitoxin vom Darmkanal aus resorbiert und vermag, wenn es prophylaktisch angewendet wird, nicht nur eingespritztes Toxin zu neutralisieren, sondern die Versuchstiere sogar vor den Wirkungen der Ermüdung zu schützen, indem sie auch bei intensiver Arbeitsleistung vollkommen frisch bleiben und keinen Temperaturabfall aufweisen, wie die schwer überangestrengten Kontrolltiere.

Anti-kenotoxin.

WEICHARDT und WOLFF-EISNER vertreten nun die Auffassung, daß dieses Antikenotoxin nicht nur beim immunisierten, d. h. mit Toxineinspritzungen behandelten Tier, eine Rolle spielt, sondern auch unter natürlichen Verhältnissen, beim systematischen Training gebildet wird, und wenigstens mit die Ursache davon ist, „daß ausgebildete, d. h. trainierte Sportradfahrer, Turner, Schwimmer, Ruderer Leistungen vollführen können, welche schon nach kurzer Zeit für Rekruten oder Nichttrainierte den Tod zur Folge haben würden, oder, wie es in der Immunitätssprache ausgedrückt heißt, Multipla der Dosis letalis bedeuten“. Der Geübte verfügt nach dieser Anschauung eben über ein Antitoxin, welches die Ermüdungsstoffe gleich bei ihrer Entstehung neutralisiert. — Ja, von den genannten Forschern wird sogar die Möglichkeit ins Auge gefaßt, daß das Antitoxin beim Menschen unter Umständen in der Praxis zur passiven Immunisierung benutzt werden könnte und besonders da, wo es sich um größere plötzliche Strapazen handelt, wie sie z. B. bei Feldzügen vorkommen, gute Dienste leisten könnte.

Es ist zweifellos, daß diese WEICHARDTschen Theorien einerseits manches Bestechende an sich haben, andererseits aber wieder Momente aufweisen, die allen bisherigen Vorstellungen über das Wesen der Ermüdung direkt widersprechen, ja sogar einen gewissen abenteuerlichen Zug nicht verkennen lassen. Dies mag denn auch z. T. die Ursache davon gewesen sein, daß, trotzdem die WEICHARDTschen Arbeiten be-

reits eine Reihe von Jahren publiziert sind, doch eine eigentliche Nachprüfung derselben bisher nicht stattgefunden hat. Jedenfalls machen die neuesten Mitteilungen dieses Forschers, nach welchen Ermüdungstoxine auch in normalen pflanzlichen Stoffen, wie Mohnköpfen, im Opium und Kurare enthalten sein sollen, Antikenotoxin dagegen in den verschiedensten Immunseren (z. B. im Immunserum gegen Hefezellen) nachweisbar sein soll, ja nach welchen es sogar gelingen soll, Antikenotoxin künstlich, durch „chemische Erschütterung bei Siedehitze" aus Eiweißkörpern herzustellen, es nur um so wünschenswerter, daß durch eine eingehende objektive und kritische Nachuntersuchung klargelegt werde, inwieweit diese merkwürdigen Befunde und die Deutung, die ihnen WEICHARDT gibt, aufrecht erhalten werden können.

Ein Anfang in dieser Richtung erscheint übrigens in neuerer Zeit bereits gemacht, und zwar durch die Untersuchungen von PFEIFFER und PREGL, durch welche die von WEICHARDT beschriebene Kenopräzipitinreaktion ihrer Spezialität vollkommen entkleidet und auf anorganische Kalkfällungen zurückgeführt wurde.

Literatur.

DONATH und LANDSTEINER, Münch. med. Wochenschr., 1904.
TALLQUIST, Zeitschr. f. klin. Med., 1907, Bd. 61.
TALLQUIST und FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1907, Bd. 57.
MORGENROTH und REICHER, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 38.
REICHER, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 41 und 42.
UHLENHUTH, Beiheft zur Med. Klinik, 1907, H. 9.
NUTTAL, Blood immunity and blood relationship etc. Cambridge. University press 1904.
DUNBAR, Berlin. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 24, 26, 28.
PRAUSNITZ, Die Heufiebergifte. Handb. d. Technik usw. d. Immunitätsforschung. Gustav Fischer, Jena 1908.
WOLFF-EISNER, Das Heufieber. Lehmann, München 1906.
EHRLICH, Experim. Karzinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1906, Nr. 7.
EHRLICH, Beiträge zur experim. Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909.
PFEIFFER und FINSTERER, Wien. klin. Wochenschr., 1909.
PFEIFFER, Zeitschr. f. Immunitätsf., 1910.
v. DUNGERN, Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 1.
v. DUNGERN und COCA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2.
WEICHARDT, Münch. med. Wochenschr., 1901, 1904, 1905, 1907.
Ders., Serologische Studien. Enke, Stuttgart 1906.
PFEIFFER und PREGL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. LXI, 1908.

Namenregister.

Sachregister.

